

УДК 612.821

ЭНДОТОКСИНОВЫЙ КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2015 г. И. А. Аниховская^{1,3}, А. А. Кубатиев¹, Г. Р. Хасанова², М. Ю. Яковлев^{1,4}

¹НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, Москва

²Казанский государственный медицинский университет и Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, Казань

³Институт общей и клинической патологии КДО РАЕН, Москва

⁴РНИМУ Российский государственный медицинский университет, Москва

E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.06.2014 г.

В сыворотке крови 174 пациентов с персистирующей вирусной инфекцией (вирусы: герпеса, гепатита С, иммунодефицита человека) определялась концентрация эндотоксина и показатели активности антиэндотоксинового иммунитета (концентрации антител к гликолипиду *Re*-хемотипа и общему антигену энтеробактерий), а у ВИЧ-инфицированных и маркеры наличия синдромов системного воспалительного ответа (интерлейкин – ИЛ-1 β) и приобретенного иммунодефицита (*CD4+*). В результате проведенного исследования было установлено, что персистирующие вирусные инфекции сопровождаются эндотоксиновой агрессией кишечного происхождения (ими же обусловленной), которая способна индуцировать развитие синдрома системного воспалительного ответа. У ВИЧ-инфицированных больных этот синдром носит циклический характер, когда фаза гиперактивности сменяется иммунодефицитом. Схематично этот процесс можно представить в виде следующей последовательности событий: ВИЧ-обусловленное повреждение кишечного барьера – развитие эндотоксиновой агрессии – индукция синдрома системного воспалительного ответа – истощение иммунной системы, которое носит транзиторный характер и связано с продолжительностью циклов репликационной активности вируса, т.е. с повреждением энтероцитов. Использование антиэндотоксиновой составляющей (средств снижения уровня эндотоксина в крови) в схеме терапии персистирующих вирусных инфекций может служить элементом успешной профилактики их осложнений.

Ключевые слова: липополисахарид, эндотоксиновая агрессия, вирусный иридоциклит, хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, синдром системного воспалительного ответа, синдром приобретенного иммунодефицита.

DOI: 10.7868/S0131164615030029

Вирусные инфекции лежат в основе развития многих хронических заболеваний, в том числе приводящих к инвалидности и преждевременной смерти. К сожалению, общепринятые стандартные подходы к лечению персистирующих инфекций и сопутствующих им осложнений далеко не всегда учитывают роль в патогенезе вирусных заболеваний ряда неспецифических общих факторов, воздействуя на которые потенциально можно повысить качество лечебного процесса. Одним из таких факторов может являться кишечный эндотоксин (ЭТ), а вернее – эндотоксиновая агрессия (ЭА). Впервые внимание на этот аспект патогенеза вирусных инфекций мы обратили внимание около четверти века назад при обследо-

вании детей с респираторными вирусными инфекциями [1], у которых была обнаружена прямая взаимосвязь между концентрацией кишечных липополисахаридов (ЛПС) в сыворотке крови и развитием бронхообструктивного синдрома, что, возможно, связано с повышением кишечной проницаемости, развивающейся на фоне вирусной инфекции. В связи с этим мы продолжили исследования в этом направлении, поставив перед собой цель определить взаимосвязь между клинически проявляемыми длительно персистирующими вирусными инфекциями и их осложнениями, с одной стороны, и интегральными показателями системной эндотоксинемии (СЭЕ), с другой.

МЕТОДИКА

Для достижения поставленной цели (в соответствии с требованиями локального этического комитета) нами исследовались образцы крови 3 групп больных с различной хронической вирусной инфекцией:

1 группа – иридоциклиты – 109 пациентов обоего пола в возрасте от 24 до 79 лет ($M \pm SD = 51 \pm 1$), находившихся на стационарном лечении в Московской клинической офтальмологической больнице и Институте общей и клинической патологии КДО РАЕН в период с 2001 по 2011 годы. Среди них было 47 больных герпес-вирусным иридоциклитом (острым – 23, рецидивирующим – 24) и 62 пациента с передним увеитом неясной (невирусной) этиологии (острый – 25, рецидивирующий – 34), данные которых использовались в качестве одной из контрольных групп. Все пациенты получали общепринятую (стандартную) схему лечения, которая была дополнена базисной антиэндоксиновой составляющей (АЭС). В качестве нормативных показателей СЭЕ нами использовались показатели, характерные для возрастной группы 52–60 лет.

2 группа – хронический вирусный гепатит С (ХВГС). Исследованию подверглась сыворотка крови 31 больного ХВГС (лица обоего пола, но преобладали мужчины) в возрасте от 22 до 52 лет, находившихся на лечении в Институте общей и клинической патологии КДО РАЕН. Общепринятая схема лечения пациентов была дополнена АЭС.

3 группа – ВИЧ-инфицированные, в том числе со СПИДом. Были исследованы образцы крови 96 больных на разных клинических стадиях заболевания (от 3 до 46) и ранжированы по концентрации интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), из которых были отобраны 21 пациент с очень высокими (более 100 пг/мл, $n = 11$) и низкими (менее 11 пг/мл, $n = 10$) концентрациями ИЛ-1 β . Такая выборка (и ее группы) больных способствует цели сравнения двух диаметрально противоположных точек развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): “пика гиперактивации” и “пика истощения”, численность каждой из которых составляет около 11% от общего числа пациентов.

В схему лечения больных 1, 2 и, частично, 3 групп исследования кроме общепринятого курса терапии входила и АЭС, т.е. препараты и процедуры, способные снижать концентрацию ЛПС в общем кровотоке (базисная АЭС: энтеросорбенты, эубиотики, желчегонные, мочегонные).

Суммарная концентрация ЛПС определялась при помощи *LAL*-теста (с использованием реактива *E-toxate* и эталонного стандарта ЛПС, Sigma) в адаптированной к клиническим условиям авторской модификации, которая основывалась на способности *LAL*-реактива при контакте с ЭТ об-

разовывать белковые фракталы. Интегральная оценка активности антиэндоксинового иммунитета (АЭИ) осуществлялась при помощи определения концентрации (в условных единицах оптической плотности – у.е.о.п.) антител (АТ) к наиболее общим антигенам молекулы ЛПС: гликолипиду *Re*-хемотипа (ГЛП), который входит в состав всех ЭТ и отвечает за общий спектр биологических свойств ЛПС, и общему антигену энтеробактерий (ОАЭ) методом “СОИС-ИФА” (производства ЗАО “КДО”). Этиология ЭА определялась серологическим методом (в иммуноферментном анализе) только у больных ХВГС и считалась выявленной, если концентрация АТ к грамотрицательной бактерии втроекратно превышала верхнюю границу нормы или, соответственно, была в три раза меньше нижней границы нормы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., USA, version 6.0). Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов – *Me* [25–75%]. Для оценки достоверности различий между независимыми выборками использовался непараметрический критерий Манна–Уитни; для оценки достоверности различий между зависимыми выборками (группы до и после лечения) использовался непараметрический *W*-критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости различий принимали ≤ 0.05 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Герпес-вирусный увеит. Это заболевание мы считали наиболее приемлемым для изучения предполагаемой нами роли ЭА в патогенезе вирусных заболеваний, поскольку эффективность лечебного процесса (включающего в себя АЭС) можно достаточно объективно оценивать по весьма простому признаку – частоте рецидивирования.

В результате проведенного исследования было обнаружено, что у подавляющего числа (98%) больных иридоциклитом (как вирусной, так и неясной этиологии) концентрация ЭТ в сыворотке крови значительно превышала таковую в группе возрастной нормы [2], что в отсутствие прироста интегральных показателей АЭИ позволяет сделать заключение о том, что у больных увеитами имеет место хроническая ЭА (табл. 1).

Этот факт представляется важным, поскольку известно, что парентеральное введение ЛПС различным экспериментальным животным индуцирует развитие увеита [3]. Не менее интересным представляется и тот факт, что у больных с герпес-вирусной инфекцией иридоциклит развивается при значительно меньших концентрациях ЭТ в

Таблица 1. Интегральные показатели системной эндотоксинемии у больных иридоциклитами различной этиологии в сравнении с возрастной нормой

№	Разновидность увеита	Концентрация в сыворотке крови, <i>Me</i> [25–75%]		
		ЛПС, EU/ml	АТ к ГЛП, у.е.о.п.	АТ к ОАЭ, у.е.о.п.
1	Вирусный, <i>n</i> = 47	2.49 [2.0–3.0]	128 [112–143]	287 [245–316]
2	Неясной этиологии, <i>n</i> = 62	3.17 [2.5–3.5]	133 [110–167]	299 [227–350]
	<i>p</i> между 1 и 2 группами	0.02	>0.05	>0.05
3	Возрастная норма	0.94 [0.6–1.0]	147 [145–153]	292 [279–321]
	<i>p</i> между 1 и 3 группами	<0.001	>0.05	>0.05
	<i>p</i> между 2 и 3 группами	<0.001	>0.05	>0.05

Примечание: расшифровку аббревиатур здесь и в табл. 2–9 см. в тексте.

Таблица 2. Динамика интегральных показателей системной эндотоксинемии у больных передними увеитами в результате лечения

№		Концентрация в сыворотке крови, <i>Me</i> [25–75%]		
		ЛПС, EU/ml	АТ к ГЛП, у.е.о.п.	АТ к ОАЭ, у.е.о.п.
1	Возрастная норма	0.94 [0.6–1.0]	147 [145–153]	292 [279–321]
2	Вирусный увеит, <i>n</i> = 47			
2.1	До лечения	2.49 [2.0–3.0]	128 [112–143]	287 [245–316]
2.2	После лечения	1.19 [1.0–1.25]	179 [175–195]	374 [365–392]
	<i>p</i> между 2.1 и 2.2	<0.001	0.02	0.01
	<i>p</i> между 2.2 и нормой	0.03	0.04	0.001
3	Увеит неясной этиологии			
3.1	До лечения	3.17 [2.5–3.5]	133 [110–167]	299 [227–350]
3.2	После лечения	1.45 [1.0–2.0]	179 [175–195]	372 [358–395]
	<i>p</i> между 3.1 и 3.2	0.003	0.03	0.02
	<i>p</i> между 3.2 и нормой	0.01	0.02	0.03
	<i>p</i> между 2.2 и 3.2	0.01	>0.05	>0.05

сыворотке крови, чем у больных с нерасшифрованной этиологией заболевания (2.49 [2.0–3.0] и 3.17 [2.5–3.5] EU/ml, *p* = 0.02). Все пациенты получили курс лечения заболевания по расширенной схеме, которая, помимо традиционной терапии, включала базисную АЭС, дополненную внутривенным лазерным облучением крови (повышающим активность АЭИ), гентамицином (обладающим ЛПС-связывающим действием) и противовирусными препаратами. Динамика изменения средних показателей СЭЕ в результате лечения с использованием АЭС представлена в табл. 2 и на рис. 1.

Проведенный курс терапии обусловил значимое снижение концентрации ЛПС в сыворотке крови пациентов (при вирусном увеите: с 2.49 [2.0–3.0] до 1.19 [1.0–1.25] EU/ml, *p* < 0.001; при

увеите неясной этиологии: с 3.17 [2.5–3.5] до 1.45 [1.0–2.0] EU/ml, *p* = 0.003) и увеличение интегральных показателей активности АЭИ (при вирусном увеите: АТ к ГЛП с 128 [112–143] до 179 [175–195] у.е.о.п., *p* = 0.02; АТ к ОАЭ с 287 [245–316] до 374 [365–392] у.е.о.п., *p* = 0.01; при увеите неясной этиологии: АТ к ГЛП с 133 [110–167] до 179 [175–195] у.е.о.п., *p* = 0.03, АТ к ОАЭ с 299 [227–350] до 372 [358–395] у.е.о.п., *p* = 0.02), чего мы не наблюдали при использовании общепринятой схемы лечения [4].

Сравнение эффективности лечения традиционной и “расширенной” схемами лечения по частоте рецидивирования заболевания показало, что использование АЭС снижает ее в 5 раз. В связи с этим мы решили проанализировать, насколько уменьшается частота рецидивирования иридо-

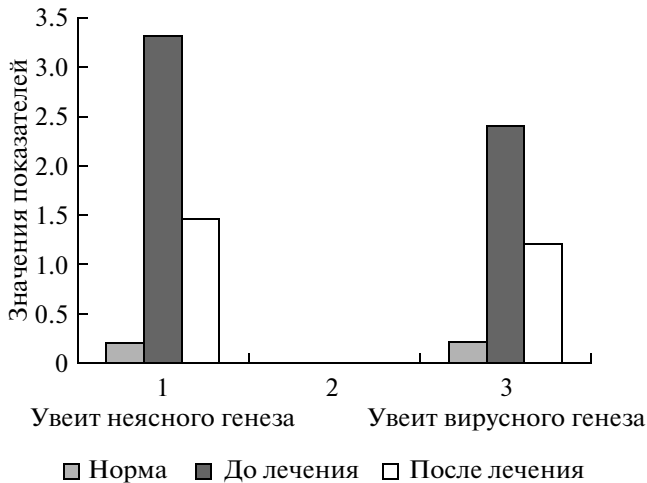


Рис. 1. Динамика показателей концентрации эндотоксина в крови больных иридоциклитами в результате лечения с использованием антиэндотоксиновой составляющей.

Наличие герпес-вирусной инфекции значительно снижает патогенную концентрацию липополисахаридов при увеитах.

циклита на протяжении 12 месяцев после завершения курса лечения по сравнению с изначальной, которая, по данным анамнеза, составила 1.54 ± 0.14 в год. Она снижалась более чем на порядок. Рецидив заболевания был зафиксирован всего у двух пациентов: одного больного (в 2.1%) вирусным иридоциклитом (на фоне тяжелой формы гриппа) и одного пациента (в 1.6%) с увеитом неясной этиологии (на фоне длительной стрессовой ситуации на службе). Еще более показательны результаты, полученные в подгруппе больных с рецидивирующей формой иридоциклита, которые многократно лечились по этому поводу в стационаре (24 человека с вирусным увеитом, 35 человек – с увеитом неясной этиологии). В этой группе частота рецидивирования заболевания снизилась

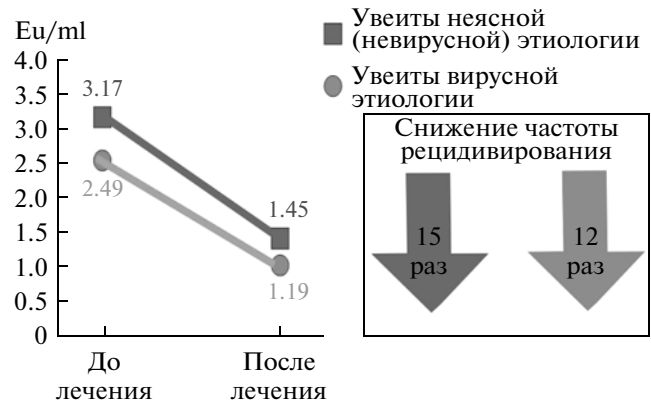


Рис. 2. Эффективность антиэндотоксиновой составляющей в лечении больных иридоциклитами вирусной и неясной этиологии.

не менее чем в 12 и в 15 раз, соответственно (рис. 2).

Таким образом, использование АЭС в схеме лечения герпес-вирусного увеита снижает частоту рецидивирования заболевания в 12 раз, что позволяет констатировать участие ЭА в патогенезе вирусного иридоциклита.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС). В результате проведенного исследования было обнаружено, что ни один из больных ХВГС не имел показателей СЭЕ, соответствующих возрастным нормативам (см. табл. 3).

Медиана показателя концентрации ЛПС у больных ХВГС почти в пять раз превышала нормативные ($3.03 [2.5-3.5]$ при норме $0.67 [0.3-1.0]$ EU/ml), при диапазоне (от 1.25 до 6.25 EU/ml) колебаний показателей, многократно превышающих норму. Для этих пациентов характерен и очень широкий диапазон показателей (как в сторону снижения, так и повышения) концентрации АТ как к ГЛП, так и к ОАЭ. И, несмотря на это обстоятельство, средние показатели АТ к ОАЭ у

Таблица 3. Интегральные показатели системной эндотоксинемии у больных ХВГС в сравнении с возрастной нормой

		Концентрация в сыворотке крови		
		ЛПС, EU/ml	АТ к ГЛП, у.е.о.п.	АТ к ОАЭ, у.е.о.п.
1	Больные ХВГС, $n = 31$			
1.1	Диапазон показателей	1.25–6.25	28–420	163–691
1.2	Me [25–75%]	3.03 [2.5–3.5]	184 [120–232]	409 [314–512]
2	Возрастная норма			
2.1	Диапазон показателей	0.3–1.25	130–200	325–400
2.2	Me [25–75%]	0.67 [0.3–1.0]	164 [153–171]	347 [330–367]
<i>p</i>		<0.001	NS	0.04

Таблица 4. Частота участия эндотоксина грамотрицательных бактерий в развитии эндотоксиновой агрессии у больных ХВГС

Источник эндотоксиновой агрессии	Больные хроническим вирусным гепатитом С	
	количество больных	процент участия
Бактероиды	29	93.5%
Протей	11	35.5%
Кишечная палочка	11	35.5%
Синегнойная палочка	11	35.5%
Клебсиеллы	0	0%
Источник не выявлен	2	6.5%

Таблица 5. Количество этиологических факторов развития эндотоксиновой агрессии у больных ХВГС

	Количество выявленных этиологических факторов развития эндотоксиновой агрессии					
	0	1	2	3	4	5
Число больных	2	18	6	3	2	0
Процент больных	6.5%	58%	19.5%	9.5%	6.5%	0%

больных ХВГС значительно превышали нормативные. Это указывает на возможное наличие у больных ХВГС транзиторной недостаточности кишечного барьера, которая может быть прямым следствием вирус-индуцированного повреждения слизистой оболочки. Об этом косвенно свидетельствуют данные, приведенные в табл. 4 и 5.

Источники развития ЭА были выявлены у 29 из 31 больного ХВГС. У подавляющего большинства из них доказана роль бактериоидов, которые в 58% (у 18 больных ХВГС) являлись единственным источником ЭА, тогда как ЛПС других трех грамотрицательных бактерий (протея, кишечной и синегнойной палочек) участвовали в формировании ЭА в три раза реже. И если допустить, что основной причиной развития ЭА является вирус-индуцированная транзиторная недостаточность кишечного барьера, то этому факту можно найти

вполне логичное объяснение — общая численность популяции бактериоидов в кишечнике значительно (кратно) превышает таковую других грамотрицательных бактерий.

Для выявления роли ЭА в патогенезе ХВГС была использована разработанная нами схема лечения, включающая в себя три 10-дневных курса (с интервалом в 20 дней): ингибитор протеаз (веролекс внутривенно, № 10), полиоксидоний (по 6 мл внутривенно, № 10) и АЭС (состоящую из гептрала по 400 мг внутривенно, жидкого концентрата бифидумбактерий по 1 флакону до завтрака и перед сном, кипферона интравектально 2 раза в день). Кроме того, все больные 1-й (без лабораторных признаков цитолиза) и 2-й (с лабораторными признаками цитолиза) групп исследования в межкурсовые промежутки получали концентрат бифидумбактерий (дважды в день), а пациенты 2-й группы — ферровир (внутримышечно, 14 дней). Проведенное лечение позволило добиться вирусологического ответа (отрицательного результата полимеразной цепной реакции) почти у 75% больных первой и у 50% — второй (со значительным улучшением биохимических показателей) групп исследования, что сопровождалось и позитивной динамикой изменения показателей СЭЕ (табл. 6, рис. 3).

Таблица 6. Антивирусная эффективность схемы лечения больных ХВГС

Группы больных ХВГС, численность групп	Наличие вирусемии у больных ХВГС	
	до курса лечения	после курса лечения
Первая группа, $n = 11$	11/100%	3/27.3%
Вторая группа, $n = 20$	20/100%	11/55%
Объединенная группа, $n = 31$	31/100%	14/45.2%

В результате проведенной терапии у всех больных ХВГС (табл. 7, рис. 4) концентрация ЛПС в сыворотке крови значительно (втрое) снижалась (с 3.03 [2.5–3.5] до 1.0 [0.6–1.25] EU/ml, $p < 0.001$) при существенном уменьшении содержания в крови АТ к ОАЭ (с 409 [369–416] до 347 [292–386], $p = 0.03$), что свидетельствует об уменьшении по-

ступления из кишечника цельной молекулы ЭТ (гидрофильной формы ЛПС), обусловленного, вероятнее всего, повреждением кишечного барьера.

Таким образом, представляется возможным предположить, что ЭА является одним из факторов патогенеза ХВГС; при этом причиной ее развития может быть повышенная кишечная проницаемость, обусловленная, вероятнее всего, вирусиндуцированным повреждением слизистой кишечника, ранее (нашими предшественниками) не предполагаемым.

ВИЧ-инфекция. В последние годы в литературе появились сообщения о возможном участии кишечного фактора в патогенезе ВИЧ-инфекции [5–7]. Так, например, клинические исследования Г.Р. Хасановой и соавт. [8, 9] (группа из 232 амбулаторных пациентов Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, Казань) достаточно убедительно показали участие ЭА кишечного происхождения в гиперактивации иммунной системы при ВИЧ-инфекции. В частности, выявлена прямая корреляция между показателями концентрации ЛПС и ИЛ-1 β в общем кровотоке, которая свидетельствует о первопричинности ЭА в индукции ССВО. Вместе с тем до настоящего времени открытым оставался вопрос о причинах волнообразного течения ВИЧ-инфекции и о возможности участия в нем ЭТ.

Для того, чтобы попытаться ответить на этот вопрос, в настоящем исследовании, кроме интегральных показателей СЭЕ, в крови больных определялись уровни CD4+ лимфоцитов (как маркера иммуносупрессии), гемоглобина, ско-

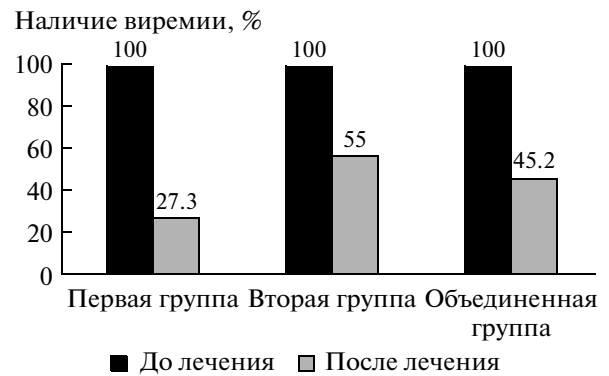


Рис. 3. Эффективность лечения больных хроническим вирусным гепатитом С (по устранению вiremии) с использованием антиэндоотоксиновой составляющей.

рость оседания эритроцитов (СОЭ), количество эритроцитов и зрелых циркулирующих клеток миелоидного ряда, вирусная нагрузка.

Анализ показателей, приведенных в табл. 8, позволяет говорить о том, что для больных на 3-й стадии ВИЧ-инфекции не свойственна фаза истощения ССВО (в заданных нами параметрах), а имеет место гиперактивация иммунитета, что свидетельствует о начальной фазе развития ССВО, когда резервные возможности иммунной системы еще достаточно велики, тогда как у пациентов с более тяжелыми стадиями заболевания имеет место обратная картина.

Результаты лабораторных исследований двух выделенных нами групп больных ВИЧ-инфекцией, несмотря на их малочисленность, подтверди-

Таблица 7. Динамика интегральных показателей системной эндоотоксинеми у больных ХВГС в результате лечения

	Больные ХВГС, численность группы	Концентрация в сыворотке крови, Me[25–75%]		
		ЛПС, EU/ml	АТ к ГЛП, у.е.о.п.	АТ к ОАЭ, у.е.о.п.
1	Первая группа, n = 11			
1.1	До лечения	2.68 [2.0–3.0]	220 [152–255]	442 [369–519]
1.2	После лечения	0.72 [0.6–1.0]	196 [163–246]	393 [369–416]
	<i>p</i>	<0.001	NS	NS
2	Вторая группа, n = 20			
2.1	До лечения	3.23 [2.5–3.5]	165 [112–218]	391 [290–476]
2.2	После лечения	1.16 [0.6–1.5]	143 [105–230]	322 [270–371]
	<i>p</i>	<0.001	NS	0.04
	Объединенная группа, n = 31			
	До лечения	3.03 [2.5–3.5]	184 [120–232]	409 [369–416]
	После лечения	1.0 [0.6–1.25]	162 [122–193]	347 [292–386]
	<i>p</i>	<0.0001	NS	0.03

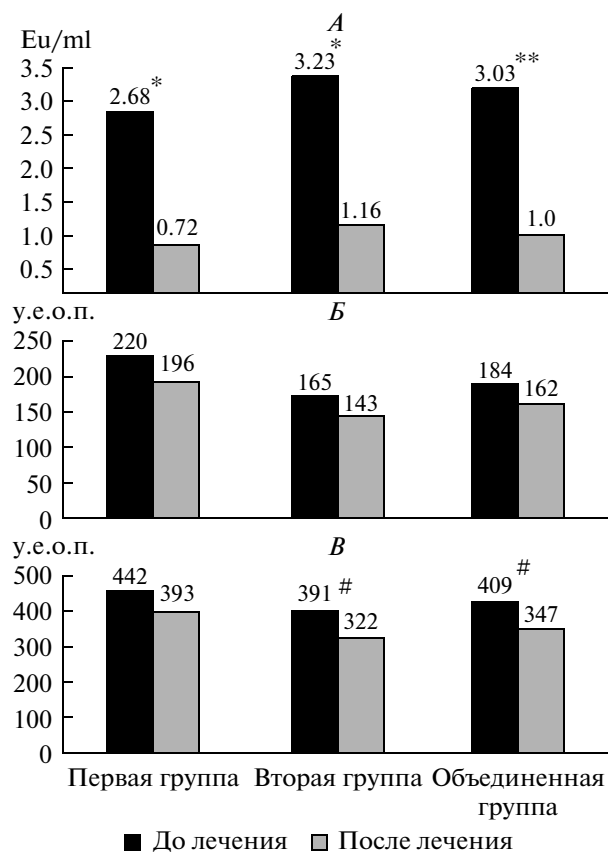


Рис. 4. Динамика интегральных показателей концентрации эндотоксина и активности антиэндотоксинового иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С в результате лечения, включающего в себя антиэндотоксиновую составляющую.

A – липополисахариды (ЛПС), *B* – антитела к гликолипиду *Re*-хемотипа (АТ к ГЛП), *B* – антитела к общему антигену энтеробактерий (АТ к ОАЭ).

* $p < 0.001$, ** $p < 0.0001$, # $p < 0.05$.

ли правомочность ранее полученных Г.Р. Хасановой и соавт. [8, 9] данных и позволили получить ряд новых важных достоверных фактов (табл. 9).

Очень важным различием между группами сравнения являются значительно меньшие (в 2.5 раза) концентрации $CD4+$ у больных, находящихся в фазе истощения, чем у больных в фазе активации ССВО (136.5 [59–158] и 379 [279–576] соответственно, $p = 0.002$), что свидетельствует о

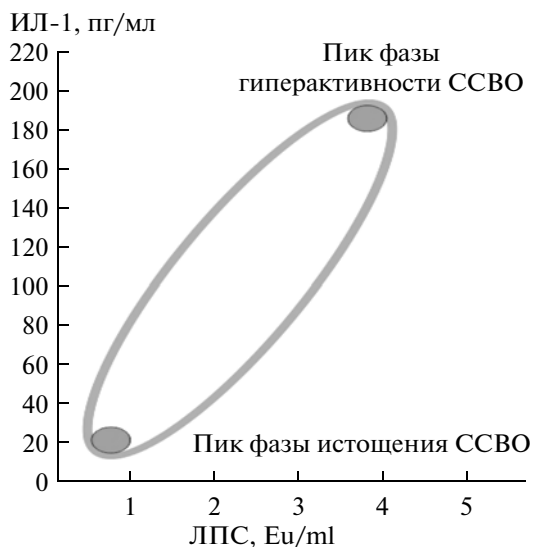


Рис. 5. Цикличность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у больных ВИЧ-инфекцией. ИЛ-1 – интерлейкин-1, ЛПС – липополисахариды.

правомочности использованного нами подхода к делению пациентов на соответствующие выборки. Это подтверждается и иными фактами: наличием у больных этой группы лейкопении (2.6 [1.9–4.0] по сравнению с 4.7 [4.6–6.1], $p = 0.006$) и анемии, которая характеризуется более низкими показателями численности эритроцитов (3.16 [2.96–3.93] по сравнению с 4.37 [3.77–4.52], $p = 0.01$) и концентрации гемоглобина (96 [81–111] по сравнению с 116 [111–118], $p = 0.004$). Кроме того, для больных группы истощения ССВО характерны существенно более высокие (в 2.5 раза) показатели СОЭ (47 [42–60] и 19 [8–28], $p = 0.003$) по сравнению с пациентами группы гиперактивации. И, наконец, еще два новых и очень важных факта: уровень вирусной нагрузки в сравниваемых группах достоверно не различается, при этом наблюдается значительная (десятикратная) разница в концентрации ЛПС в общем кровотоке (0.45 [0.19–1.21] и 4.84 [3.84–6.09], $p = 0.0003$); в фазе истощения происходит активация миелоцитарного ростка костного мозга – резко возрастает число палочкоядерных гранулоцитов (4.5 [2–8] и 0 соответственно, $p = 0.001$), что свидетельствует

Таблица 8. Структура групп сравнения по стадиям ВИЧ-инфекции

Фазы развития ССВО	Клинические стадии развития ВИЧ-инфекции, число больных			Итого
	3	4а	4б	
Гиперактивности	7	3	1	11
Истощения	—	8	2	10
Итого	7	11	3	21

Таблица 9. Сравнение показателей в двух крайних фазах развития ССВО

Показатель	Фазы развития ССВО		p
	гиперактивности	истощения	
Возраст	27 [23–38]	32.5 [27–36]	0.38
Пол, м/ж	4/7	4/6	0.78
Концентрация ИЛ-1, пг/мл	198.7 [141.4–298.2]	4.0 [0.1–10.2]	<0.0001*
Концентрация ЛПС, EU/ml	4.84 [3.84–6.09]	0.45 [0.19–1.21]	0.0003*
Концентрация CD4+, кл/мкл	379 [279–576]	136.5 [59–158]	0.002*
Концентрация АТ к ГЛП, у.е.о.п.	109.5 [74.2–178.5]	258.1 [236.7–331.9]	0.006*
Концентрация АТ к ОАЭ, у.е.о.п.	121.6 [112.3–214.2]	142.8 [78.1–245.6]	0.9
Количество лимфоцитов	39 [28–42]	29.5 [22–52]	0.8
Количество лейкоцитов	4.7 [4.6–6.1]	2.6 [1.9–4.0]	0.006*
СОЭ	19 [8–28]	47 [42–60]	0.003*
Вирусная нагрузка	1.43 [1.36–1.59]	1.5 [1.41–1.67]	0.86
Количество палочкоядерных нейтрофилов	0	4.5 [2–8]	0.001*
Количество сегментоядерных нейтрофилов	52 [47–56]	57.5 [29–63]	0.8
Количество эозинофилов	1 [0–2]	0 [0–1]	0.2
Количество моноцитов	8 [6–12]	9.5 [6–10]	0.7
Количество базофилов	0	0	0.97
Количество эритроцитов	4.37 [3.77–4.52]	3.16 [2.96–3.93]	0.01*
Концентрация гемоглобина	116 [111–118]	96 [81–111]	0.004*
Температура тела	36.6	36.6 [36.6–37.8]	0.38

* Различия статистически достоверны.

о завершении одного цикла ССВО и о начале следующего цикла (рис. 5).

Таким образом, ВИЧ-инфекция сопровождается развитием ЭА, которая выявляется на всех клинических стадиях заболевания и обусловлена, вероятнее всего, прямым повреждающим действием ВИЧ на кишечный барьер. Широкий диапазон концентрации ЛПС и ИЛ-1 способен обеспечивать циклическое волнообразное течение заболевания, которое может реализовываться по следующей схеме: ВИЧ-индуцированное повреждение кишечного барьера (транзиторное) – развитие ЭА – индукция ССВО – истощение иммунной системы (проявлением которой является в том числе и повышенный риск онкологической патологии). Важность кишечного фактора патогенеза ССВО при ВИЧ-инфекции, как источника развития ЭА, так и, по всей вероятности, основной локализации репликации вируса, который циклично обуславливает повреждение кишечного барьера (повышение проницаемости), подтверждается исследованиями [9], которые обнаружили способность АЭС уменьшать проявления “анемии хронического заболевания” (характерной для фазы истощения) ССВО. Мы отдаем себе отчет в том, что постулируемая нами циклическая ЛПС-индуцируемая ССВО у больных

ВИЧ-инфекцией, лежащая в основе развития СПИД, требует исследований при помощи постоянного лабораторного мониторинга за группами больных различных стадий развития заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персистирующие вирусные инфекции (вирусы: герпеса, гепатита С, иммунодефицита) сопровождаются развитием эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения (ими же обусловленной), которая индуцирует развитие синдрома системного воспалительного ответа. При ВИЧ-инфекции этот синдром носит циклический характер. Использование “антиэндотоксиновой составляющей” в схеме комплексной терапии хронических инфекций может служить элементом успешной профилактики их осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия и синдром бронхиальной обструкции при респираторных вирусных инфекциях // Казанский мед. журн. 1993. № 1. С. 21.
2. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Расческов А.Ю. и др. Эндотоксиновая агрессия как облигатный

- фактор патогенеза иридоциклитов различного происхождения и ее этиология // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 6. С. 117.
3. Hanashiro R., Fujino K., Gugunfu Y. et al. Syntetic lipid A-induced uveitis and endotoxin-induced uveitis – comparative study // Jpn. J. Ophthalmol. 1997. V. 41. № 6. P. 355.
 4. Аликова Т.Т., Батманов Ю.Е., Вышегуров Я.Х., Яковлев М.Ю. Показатели системной эндотоксинемии и титров антибактериальных антител у больных с передними увеитами неясной этиологии // Вестник РГМУ. 2003. Т. 29. № 3. С. 43.
 5. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // Nature Medicine. 2006. № 12. P. 1365.
 6. Gori A., Tincati C., Rizzardini G. et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis // J. Clin. Microbiology. 2008. V. 46. P. 757.
 7. Paiardini M., Frank I., Pandrea I. et al. Mucosal immune dysfunction in AIDS pathogenesis // AIDS. 2008. V. 10. P. 36.
 8. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Биккинина О.И. и др. Кишечный эндотоксин как вероятный индуктор системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции // Практическая медицина. 2012. № 1. С. 52.
 9. Биккинина О.И., Хасанова Г.Р., Нагимова Ф.И. Эффективность лечения анемии хронического заболевания с использованием “антиэндотоксиновой составляющей” у больных ВИЧ-инфекцией // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. Вып. 3. С. 93.

Endotoxin Is a Component in Pathogenesis of Chronic Viral Diseases

I. Anikhovskaya, A. Kubatiev, G. Khasanova, M. Yakovlev

E-mail: yakovlev-lps@yandex.ru

The level of endotoxin and indicators of activity of antiendotoxin immunity (antibody concentration to glycolipid Re-chemotype and general antigen of enterobacteria) were estimated in serum of 174 patients with persistent viral infections (viruses: herpes simplex, hepatitis C, human immunodeficiency). The presence of markers of systemic inflammatory response syndrome (interleukin IL-1 β) and acquired immunodeficiency (CD4+) in HIV-infected patients were also determined. Persistent viral infections are accompanied by endotoxin aggression intestinal origin (caused by them), which is able to induce the development of systemic inflammatory response syndrome. In HIV-infected patients with this syndrome is cyclical, when the phase of hyperactivity replaced immunodeficiency. Schematically, this process can be represented as the following sequence of events: HIV-mediated damage to the intestinal barrier – the development of endotoxin aggression – induction of systemic inflammatory response syndrome – the depletion of the immune system, which is transient and is related to the duration of activity of the virus replication cycle, i.e., with damage to enterocytes. Using antiendotoxin component (means of reducing levels of endotoxin in the blood) in the scheme of treatment of persistent viral infections can serve as an element of a successful prevention of complications.

Keywords: lipopolysaccharide, endotoxin aggression, viral iridocyclitis, chronic hepatitis C, HIV infection, systemic inflammatory response syndrome, acquired immunodeficiency syndrome.