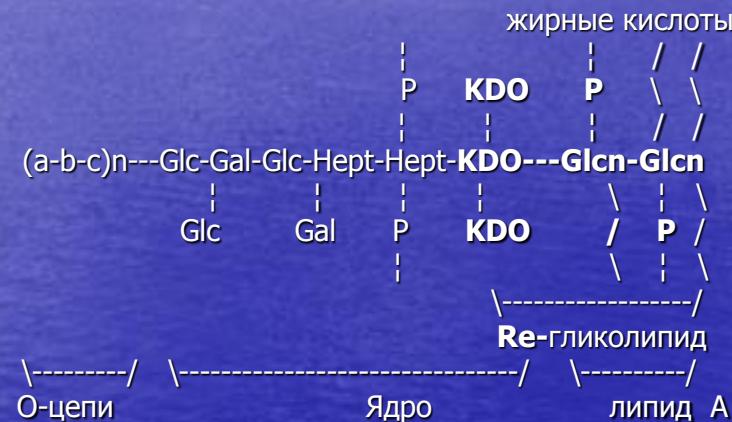


## Кишечный эндотоксин – фундаментальная роль в биологии человека

Директор Института общей и клинической патологии – Михаил Яковлев

Казань, 21-23 ноября 2013

Молекула эндотоксина представляет собой липополисахарид (ЛПС). Общие биологические свойства ЛПС различного происхождения обуславливается наличием в молекуле гидрофобного фрагмента: липида А или Re-гликолипида (ГЛП):



Главным природным источником ЛПС являются сине-зелёные водоросли (населяющие мировой океан), которые появились на планете за миллиарды лет до человека.

Учитывая термостабильность ЛПС (разрушается при двухчасовом кипячении и 2 атмосферах), следует полагать, что эволюция всего живого мира шла не без его участия. Подтверждением тому являются по меньшей мере три факта:

- Присутствие ЛПС в общем кровотоке в физиологических условиях
- Наличие рецептора врождённого иммунитета для ЛПС(TLR4) не только у человека, животных, но и у рыб, губок и растений.
- В отсутствии ЛПС блокируются процессы эмбриогенеза

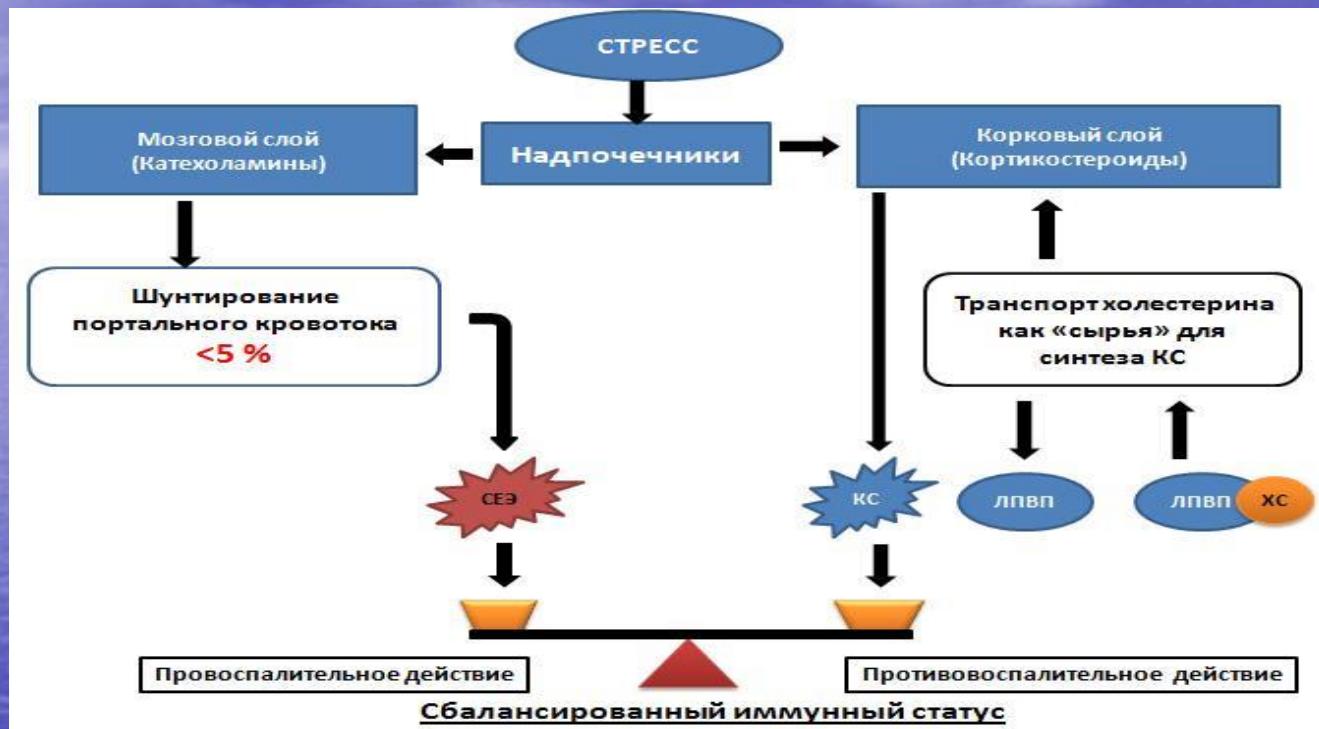
В середине 80-х годов прошлого столетия при помощи иммунохимических методов отечественными учёными был обнаружен факт присутствия кишечного ЛПС в общем кровотоке здоровых волонтёров [1], что позволило преодолеть гипноз термина «эндотоксин», допустить возможность его участия в процессах регуляции активности адаптивных систем, определить формат установления диапазона нормативных показателей концентрации ЛПС, активности антиэндотоксического иммунитета и выяснения роли его избытка - эндотоксиновой агрессии (ЭА) в индукции воспаления [2].

В результате исследований 1987-1993 гг были сформулированы основные положения эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека [3], которые позволили ввести в научный обиход новые термины, а затем дать им определения [4-6]:

**Системная эндотоксинемия – физиологический процесс регуляции активности адаптивных систем (в т.ч. иммунитета, ЦНС, гемостаза) кишечным эндотоксином при участии гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (активность которой обеспечивает дополнительный сброс портальной крови минуя печень в общий кровоток)**

**Эндотоксиновая агрессия – патологический процесс, обусловленный избытком эндотоксина кишечного и/или иного происхождения в общем кровотоке, который является предболезнью и универсальным фактором патогенеза заболеваний и синдромов, манифестирующийся той или иной нозологической формой в силу конституциональной и/или приобретённой предрасположенности**

## Эндотоксин – «экзогормон» регуляции активности иммунной системы



Стресс, являющийся атрибутом жизни, обеспечивает поступление в общий кровоток дополнительной порции ЛПС с портальной кровью и усиливает провоспалительный фон, который в физиологических условиях (кратковременности стресс-реакции) нивелируется противовоспалительным эффектом кортикостероидов

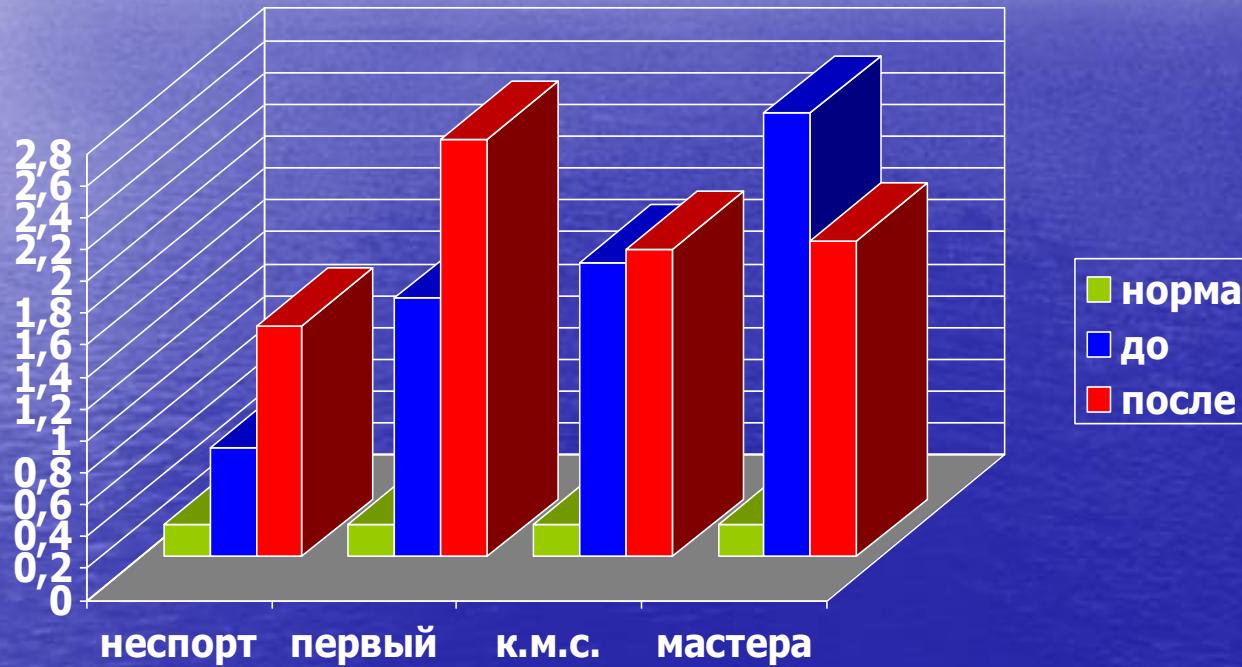
## Дистресс – одна из главных причин развития воспаления



Запредельная физическая или длительная психоэмоциональная (депрессия) нагрузки обусловливают эндотоксиновую агрессию (ЭА), которая является индуктором SIRS и/или обострения хронического воспалительного процесса. Провоспалительный эффект ЭА усугубляется более высоким сродством ЛПС к липопротеидам высокой плотности (ЛПВП), что обусловливает дефицит сырья (холестерина) для синтеза кортикостероидов (КС) и гиперхолестеринемию[ 6].

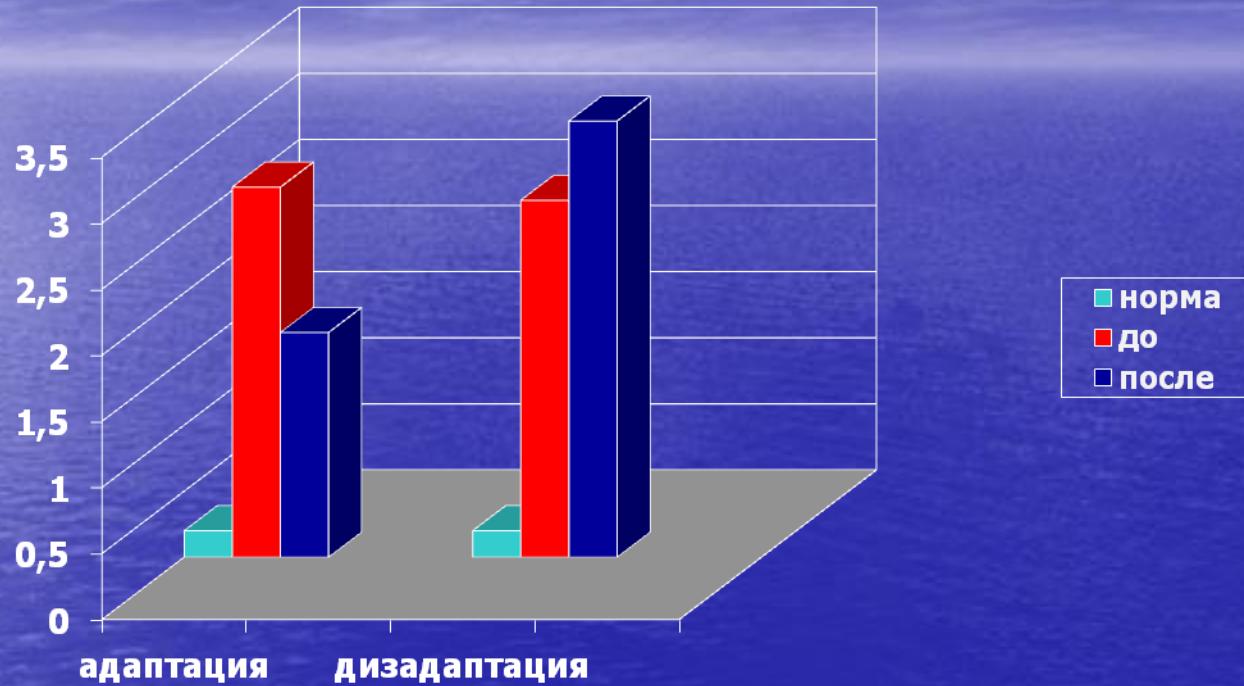
Диапазон нормативных показателей концентрации ЛПС в сыворотке составляет 0,01-1,0 EU/ml, который с возрастом ( и при ожирении ) неуклонно возрастает (до 1,25-2,0 ).

Увеличивается концентрация ЛПС и по мере роста спортивного мастерства(синий цвет) что, возможно, является причиной короткой жизни у спортсменов высших достижений.



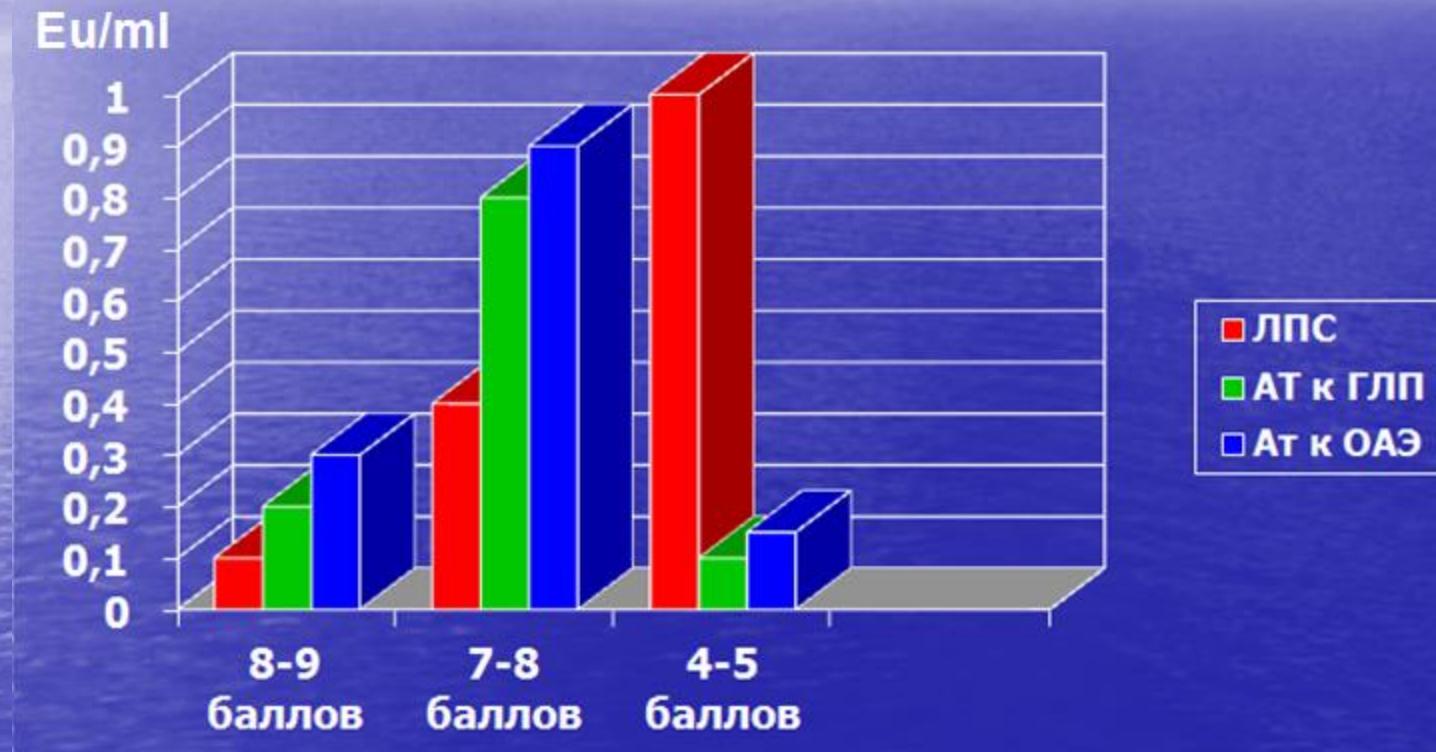
Физический стресс(PWC170) обуславливает увеличение концентрации ЛПС (исключение-мастера), уровень спортивного мастерства прямо зависит от концентрации эндотоксина. Однако и мастера спорта по разному переносят запредельную физическую нагрузку.

У хорошо перенесших близкую к запредельной физическую нагрузку (PWC 170) мастеров спорта концентрация ЛПС снижалась, тогда как прирост его содержания в крови сопровождался реакциями дизадаптации [7].



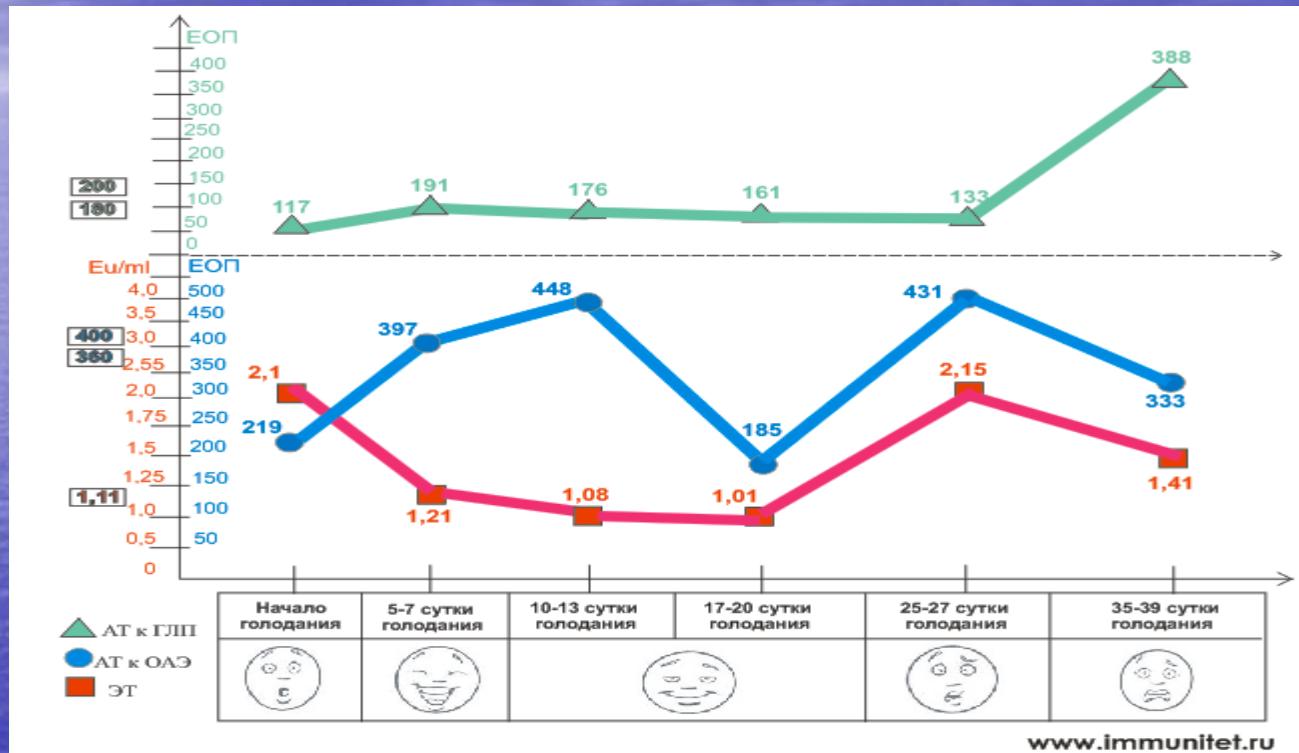
Аналогичная взаимосвязь между показателями концентрации ЛПС в общем кровотоке и состоянием здоровья отмечалась у новорожденных детей, при длительном голодании (клиническая модель нервной анорексии) и детей с ургентной хирургической патологией [8-10].

Оценка здоровья новорожденных детей по шкале Апгар обратно коррелирует с концентрацией эндотоксина в общем кровотоке [8]



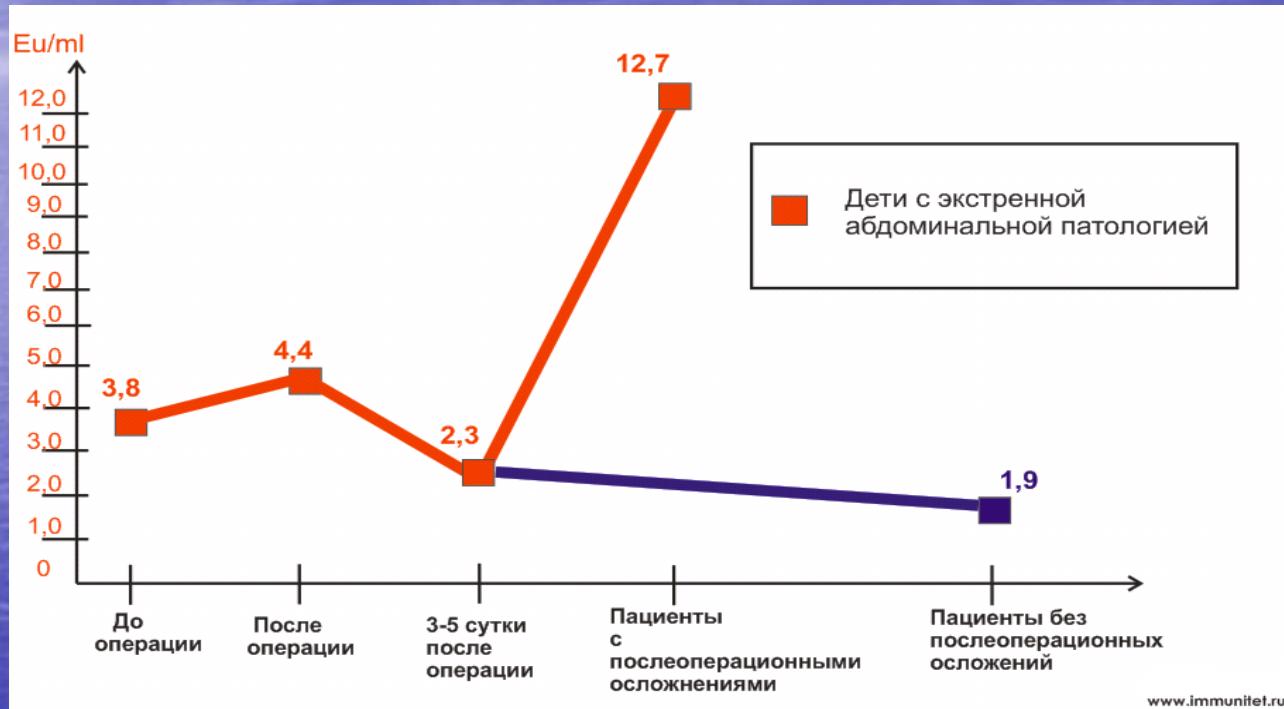
АТ к ГЛП – антитела к гликолипиду, гидрофобному фрагменту молекулы ЛПС  
АТ к ОАЭ – антитела к общему антигену энтеробактерий

Лечебное голодание приводит к значительному снижению концентрации ЛПС в сыворотки крови, двукратно снижает её показатели к 20 дню исследования[9].



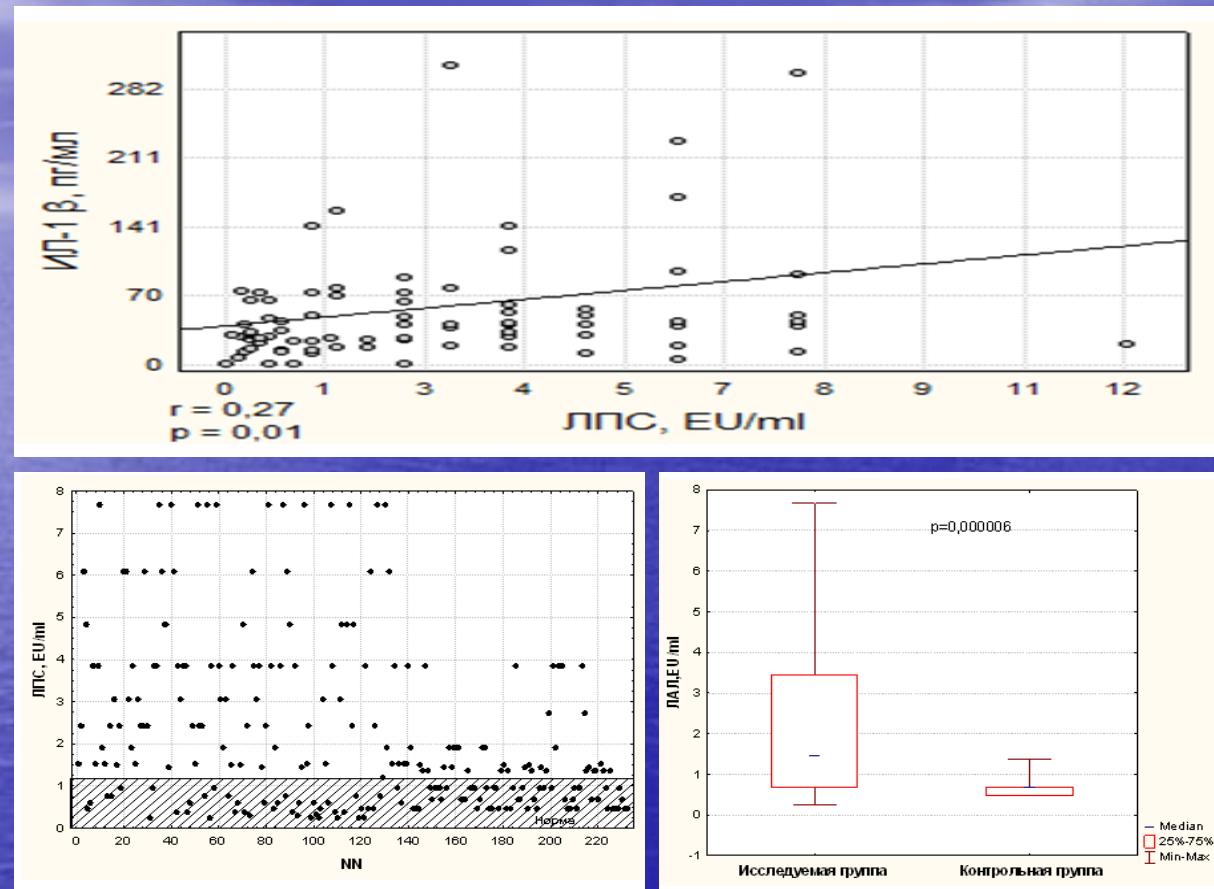
Состояние здоровья и самочувствие волонтёров начиная с 25-27 дня голодания схоже с таковым у больных нервной анорексией, сопровождается двукратным увеличением концентрации ЛПС, а еще через неделю – резким увеличением концентрации анти-ГЛП антител, что свидетельствует об индукции синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), начала и основы развития сепсиса

Ургентная хирургическая патология у детей развивается на фоне многократного повышения концентрации эндотоксина в общем кровотоке, которая в результате оперативного вмешательства становится выше[10]



Снижение показателей концентрации ЛПС обеспечивает спокойное течение послеоперационного периода у детей с ургентной абдоминальной патологией. Увеличение концентрации ЛПС в послеоперационной периоде индуцирует развитие септических осложнений, сопровождающихся в т.ч. кровотечением

Участие ЭА в индукции SIRS хорошо иллюстрируется на примере СПИД [11]



Концентрация ЛПС в общем кровотоке больных СПИД на порядок превышает средние нормативные показатели и прямо коррелирует с содержанием в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных ИЛ-1 $\beta$

На основании современных знаний представилось возможным сформулировать междисциплинарное определение таких широко используемых терминов как «воспаление» и «сепсис» [6]

**Воспаление это аварийный механизм иммунный защиты организма, направленный на распознавание, уничтожение и элиминацию чужеродных и собственных антигенов, который может носить адаптивный и/или патогенный характер**

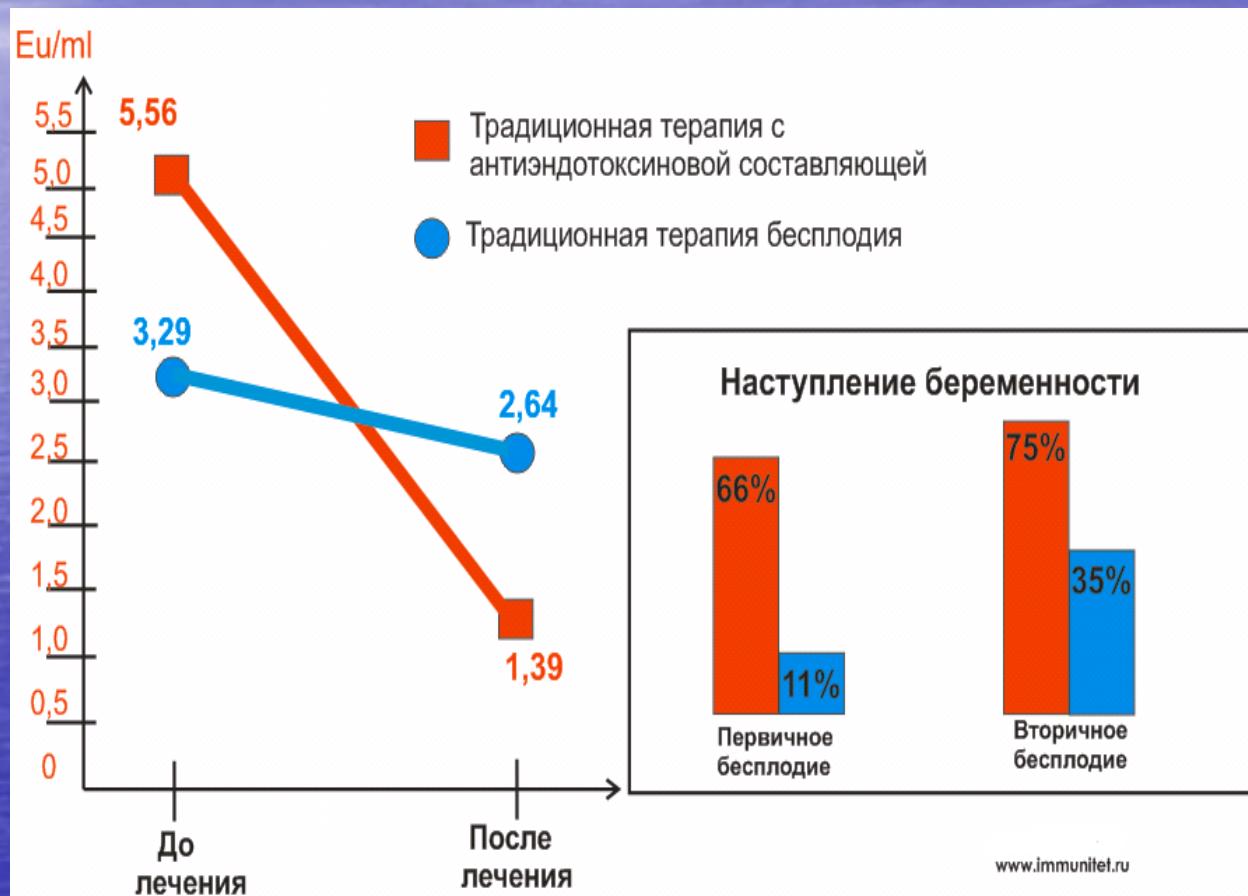
**Сепсис – синдром системного воспалительного ответа на эндотоксиновую агрессию, который в отсутствии эффективной терапии сопровождается бактериемией и синдромом полиорганной недостаточности**

Полученные за 40 лет результаты исследований по эндотоксиновой проблематике потребовали введение нового термина – «Антиэндотоксиновая составляющая» (АЭС)[6]

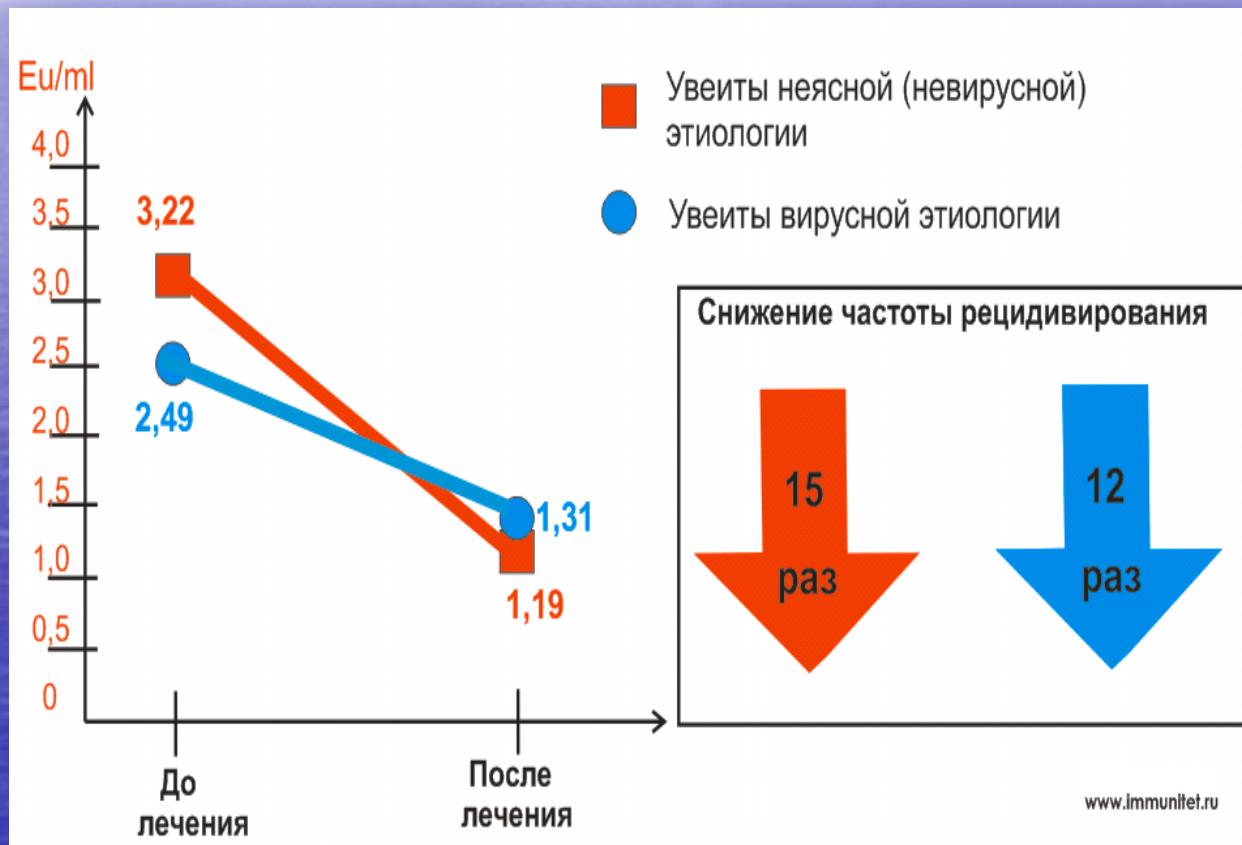
Под этим термином следует понимать набор самых разнообразных лекарственных препаратов, пищевых добавок и процедур, которые способны снижать концентрацию эндотоксина в общем кровотоке, к числу которых относятся:

- Средства нормализации состава кишечной микрофлоры и проницаемости барьера
- Гепатопротекторы с высокой желчегонной активностью, энтеросорбенты, диета
- Мягкие седативные препараты и успокаивающие физиопроцедуры, диуретики
- Свежезамороженная плазма и иммунопрепараты крови
- Селективная гемосорбция (в т.ч. ЛПС-фильтры)

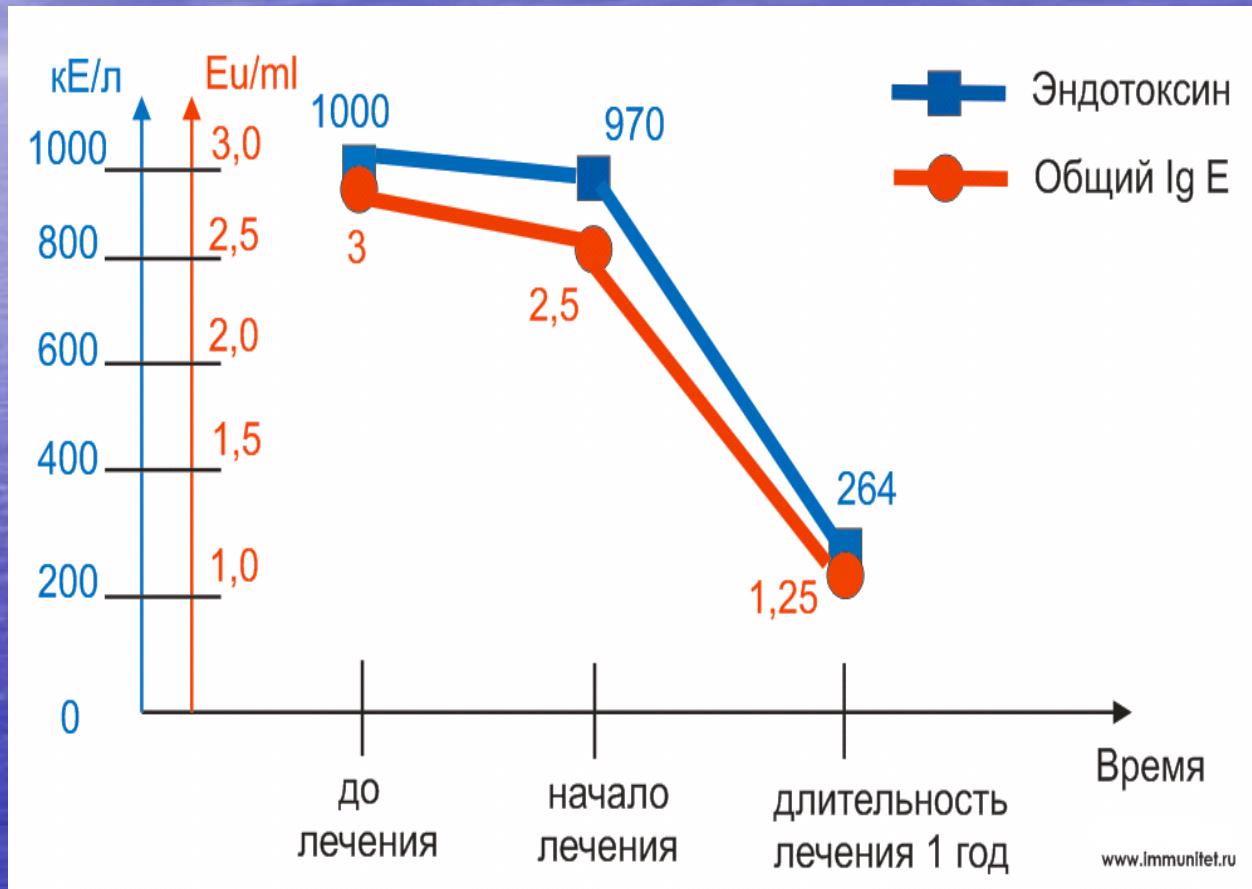
АЭС увеличивает эффективность лечения первичного женского бесплодия в 6 раз, вторичного - в 2 раза [6]



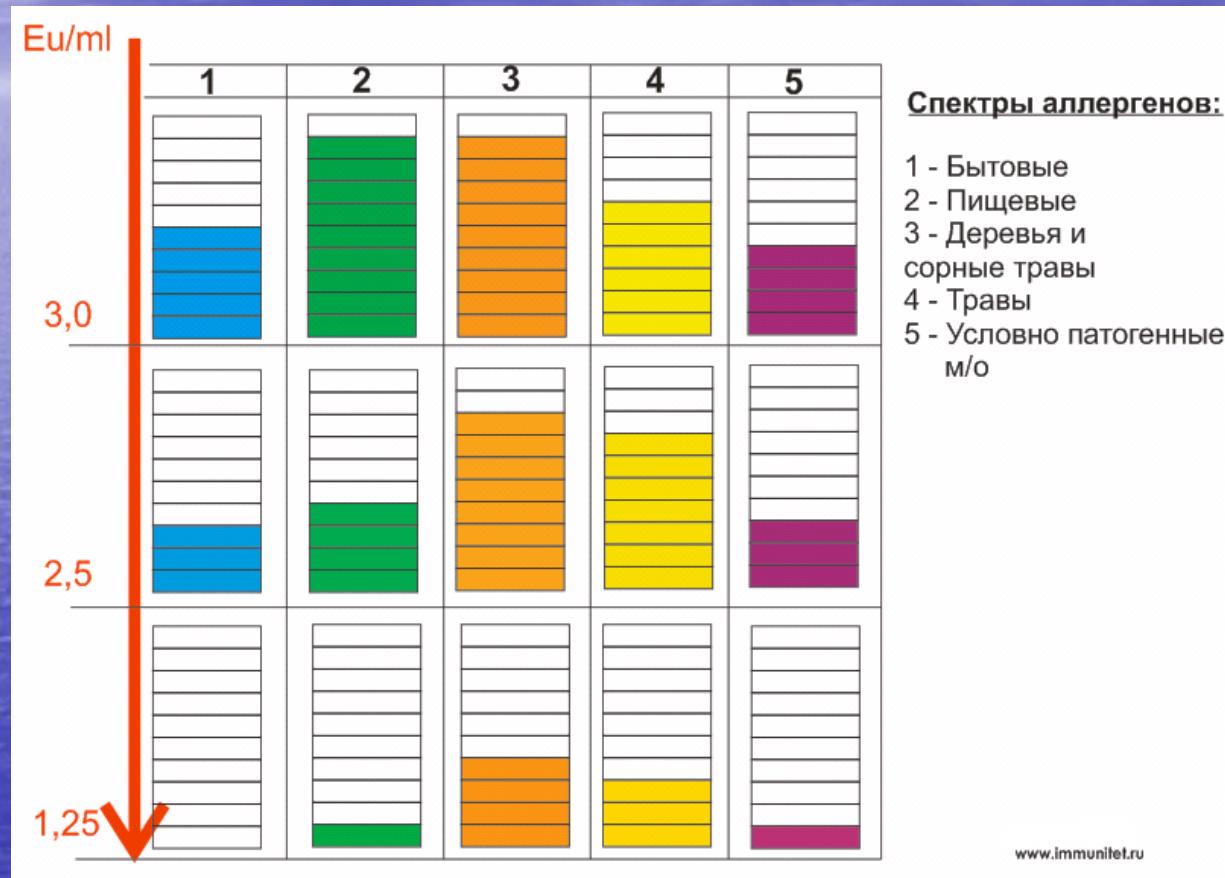
АЭС на порядок снижает частоту рецидивированияuveитов [6]



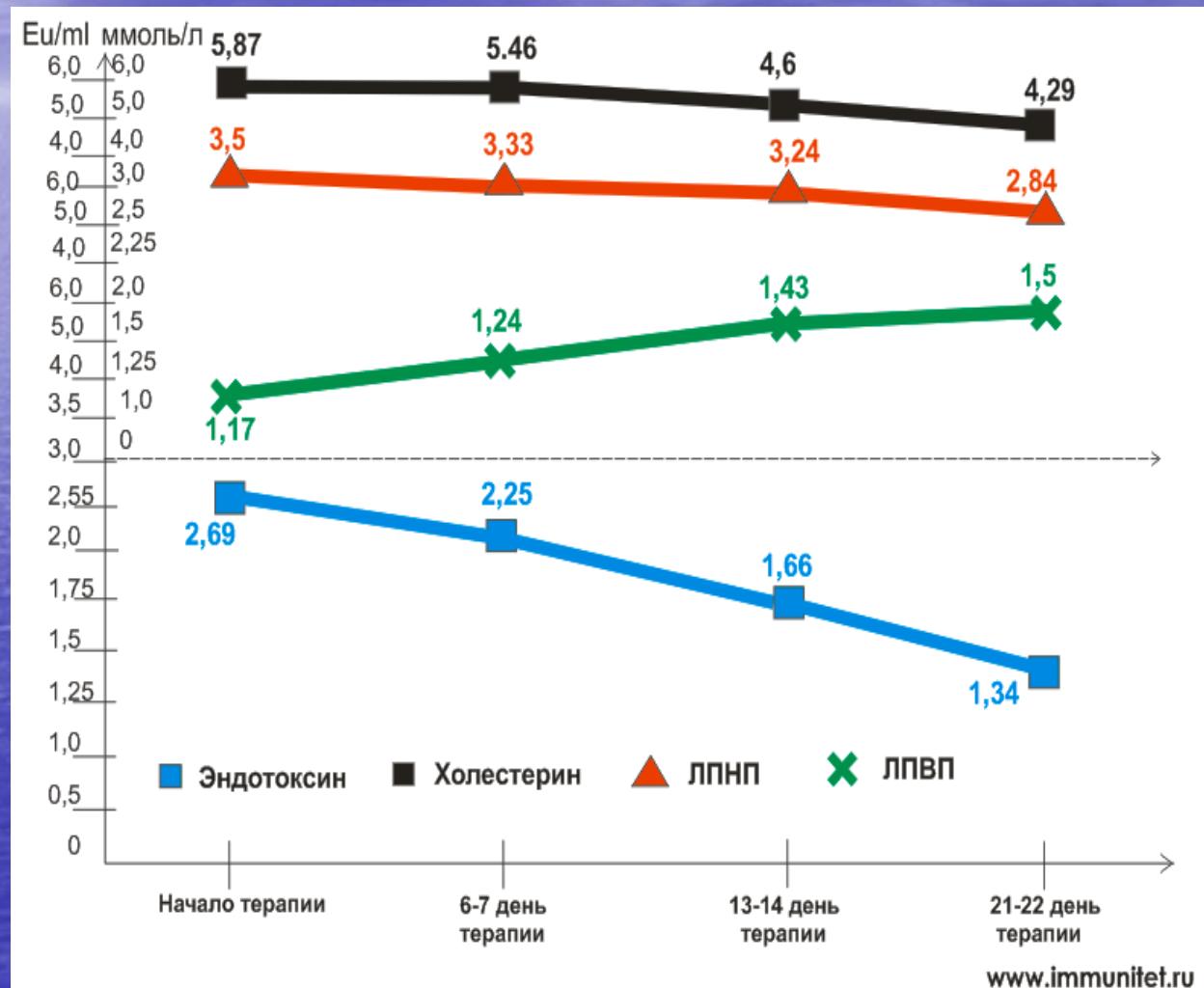
Больные аллергозами (отеком Квинке или с бронхострукцией),  
прошедшие курс интенсивной терапии в реанимационном отделении  
[6]



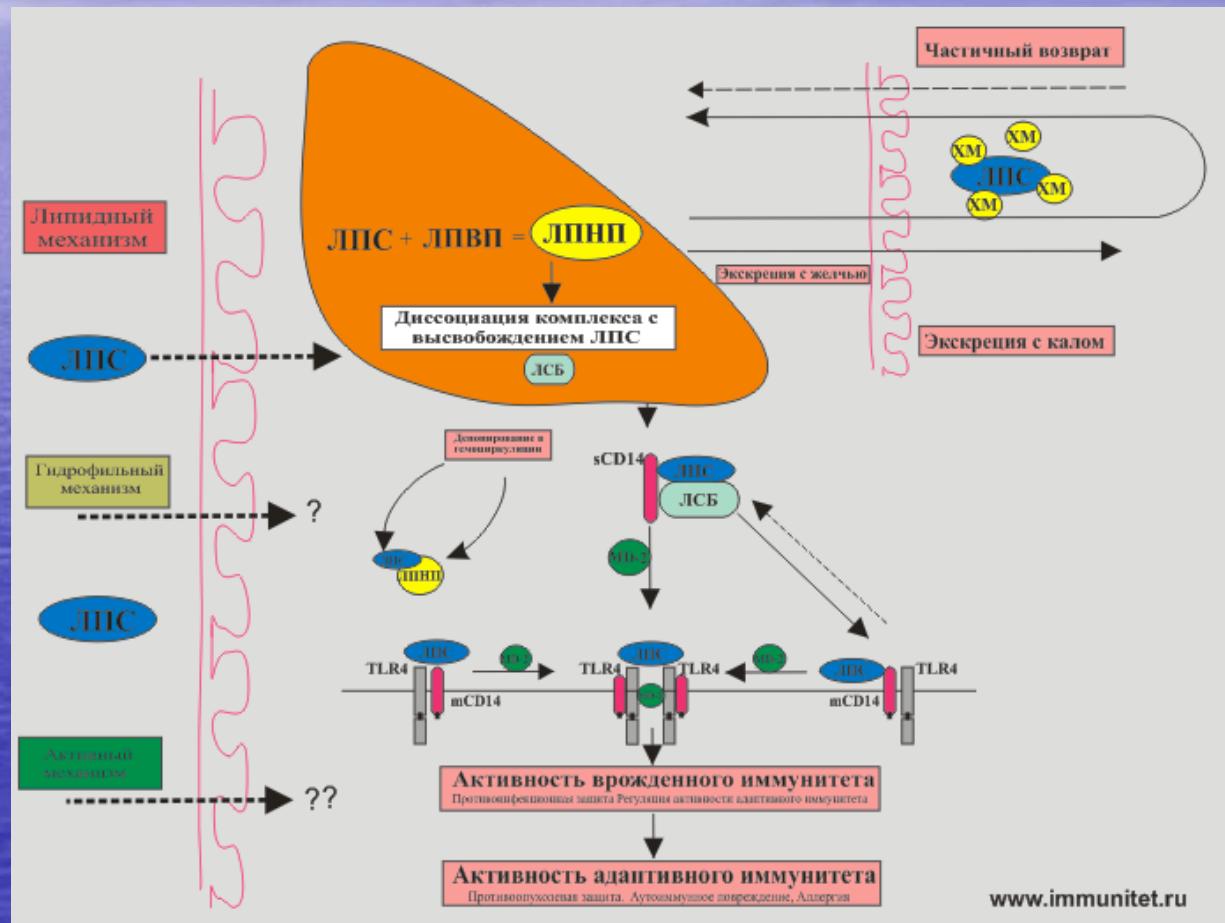
Больные аллергозами (отеком Квинке или с бронхострукцией),  
получившие АЭС-терапию в постгоспитальном периоде[6]



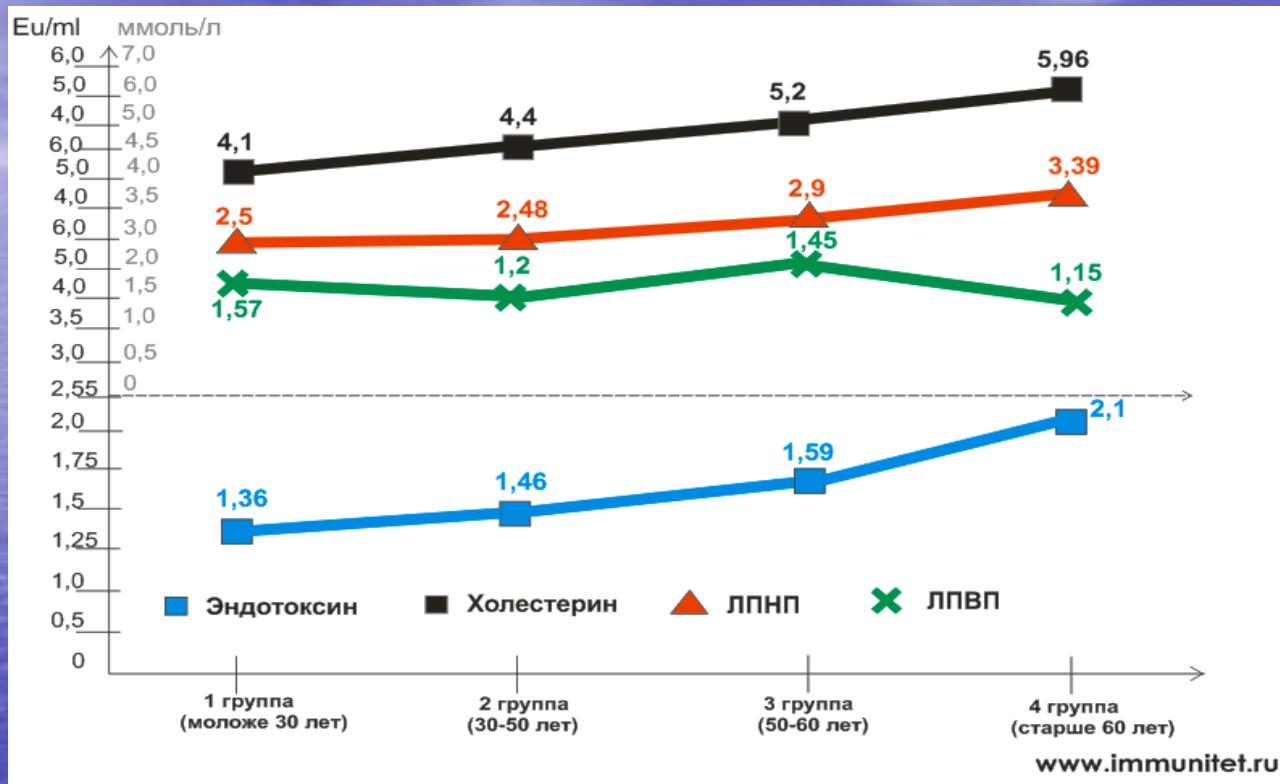
## Динамика показателей липидного спектра и ЛПС при блокаде фосфолипаз ЖКТ[9]



## Липидный механизм транспорта кишечного эндотоксина [9]

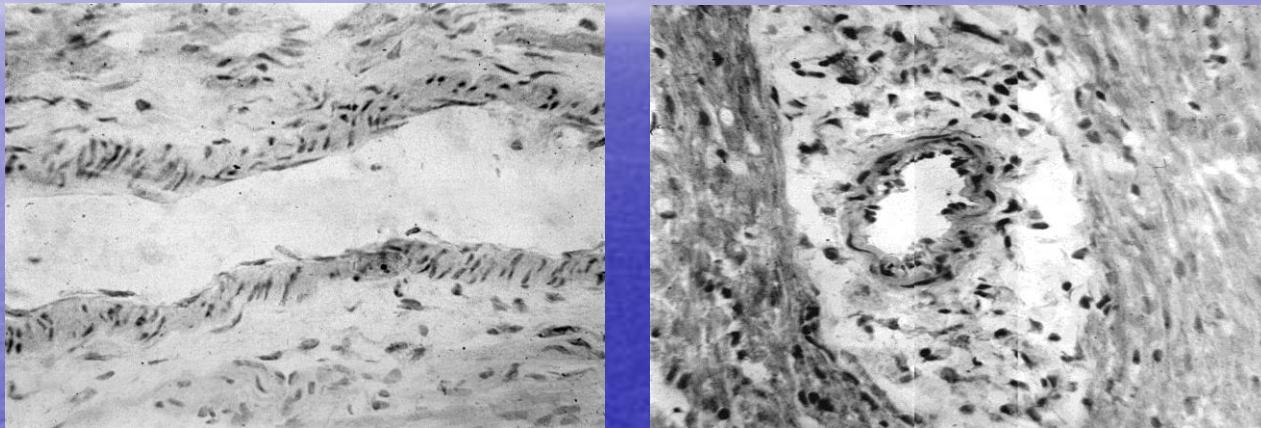


## Динамика показателей липидного спектра и ЛПС с возрастом [9]



Концентрация ЛПС в сыворотке крови с возрастом прогрессивно возрастает, что прямо коррелирует с показателями концентрации ХС и ЛПНП, обратно – с ЛПВП

ЛПС-индуцированный атерогенез в эксперименте, Казань 1975 [12]



Альтерация и десквамация эндотелиальных клеток (называемая в н/в «эндотелиальной дисфункцией») развивается уже в первый час после в/в введения ЛПС кроликам, которая на 3-5 сутки сменяется пролиферативной реакцией

## ЭА может выступать в роли триггера при индукции СД 1 типа

