

ЭНДОТОКСИН ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ (ESCHERICHIA COLI) КАК ТРИГГЕРНЫЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ HLA-B27 АССОЦИИРОВАННЫХ ПЕРЕДНИХ УВЕИТОВ

А. И. Копаенко, канд. мед. наук

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, Симферополь

Обстежено 48 хворих (50 очей) з HLA-B27 асоційованими передньими увеїтами (ПУ). До I групи увійшло 20 хворих (22 очей) з HLA-B27 асоційованими ПУ й системними захворюваннями. До II групи — 28 хворих (28 очей) з HLA-B27 асоційованими ПУ без системних захворювань. У пацієнтів з HLA-B27 асоційованим ПУ з наявністю системних захворювань середній рівень анти-ЛПС-IgA був підвищений в 1,7 рази ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою. В обох групах хворих на ПУ середній вміст анти-ЛПС-IgM був в 2–2,3 рази менший, ніж у контрольній групі. Отримані дані розглядаються у контексті можливої участі ендотоксину грамнегативних бактерій в етіопатогенезі запальних процесів в судинній оболонці ока.

Ключевые слова: HLA-B27 ассоциированные передние увеиты, эндотоксин, антиэндотоксиновый иммунитет

Ключові слова: HLA-B27 асоційовані передні увеїти, ендотоксин, антиендотоксиновий імунітет.

Введение. Заболеваемость передними эндогенными увеитами (ПУ, иридоциклитами) составляет 1,5 — 3,8 на 10000 населения и достигает 5–15 % в структуре глазной патологии. Они приводят к нетрудоспособности больных молодого возраста [7, 8, 11, 17]. По данным исследователей, у 46–60 % больных ПУ выявляется человеческий лейкоцитарный антиген В27 (human leukocyte antigen, HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости. Связь между HLA-B27 антигеном и ПУ является одной из наиболее сильных среди HLA-ассоциированных заболеваний, что было отмечено в работах отечественных и зарубежных ученых [1, 2, 8, 13, 14, 18]. В связи с этим ПУ у больных, которые являются носителями HLA-B27 антигена, стали называть HLA-B27 положительным или HLA-B27 ассоциированным ПУ [10, 13, 18]. Несмотря на большое количество клинических и фундаментальных научных исследований, точные молекулярные и патогенетические механизмы связи между HLA-B27 антигеном и ассоциированными с ним воспалительными заболеваниями остаются недостаточно ясными. Носительство HLA-B27 антигена значительно варьирует в различных популяциях населения планеты: от 1–6 % в азиатской популяции, до 50 % среди индейцев Северной Америки [13]. В европейской популяции распространенность этого антигена составляет 8–10 %. По результатам исследований европейских ученых, вероятность возникновения ПУ в общей популяции составляет 0,2 %, в то время как в HLA-B27-положительной — 1 % [13]. По современным представлениям, роль HLA-B27 состоит в презентации Т-клеткам специального пептида, что вызывает аутоиммунный ответ. Несмотря на то, что значительная ассоциация ПУ с HLA-B27 антигеном доказана, подавляющее большинство людей,

являющихся носителями HLA-B27 антигена, здоровы (только у 1 % носителей HLA-B27 антигена развивается ПУ). Это свидетельствует о роли дополнительных факторов в развитии HLA-B27 ассоциированного увеита помимо данного антигена. Такой внешний триггер, вызывающий развитие болезни у генетически отягощенных пациентов, до сих пор считается недостаточно изученным. Однако существуют эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства патогенетической роли бактериальных агентов, таких как Chlamidia trachomatis и грамнегативных бактерий, включая микробактерии родов Klebsiella, Salmonella, Yersinia, Shigella и Campylobacter jejuni в развитии ПУ [13, 14, 16]. Основным фактором участия бактерий и антигенов HLA I класса в развитии аутоиммунного процесса считается молекулярная мимикрия, согласно которой молекула В27 способна участвовать в аутоиммунном процессе, направленном против собственных тканей организма. Феномен транслокации грамотрицательных бактерий и продуктов их жизнедеятельности из гастроинтестинального тракта во внутренние среды организма в настоящее время считается одним из универсальных механизмов развития воспалительных процессов. Клинические проявления воспаления, вызываемого грамотрицательной микрофлорой, связаны с наличием у этой группы микроорганизмов особой высокомолекулярной субстанции, локализующейся в клеточной стенке и называемой липополисахаридом (ЛПС) или эндотоксином. Увеличение проницаемости тонкого кишечника для ЛПС зависит от многих причин и имеет место при инфекционных заболеваниях, ишемии тонкого кишечника, гипок-

сии, гипертермии, ожогах, воздействии ионизирующего излучения, стресса, чрезмерной физической нагрузки. Частой причиной выброса значительных количеств ЛПС в кровь является пероральная антибактериальная терапия, вызывающая разрушение кишечной микрофлоры. ЛПС обладает исключительно высокой биологической активностью и относится к числу наиболее сильных экзогенных модуляторов иммунологической реактивности [3, 4]. Экспериментальные исследования зарубежных ученых свидетельствуют о том, что ЛПС хорошо проникает через гематоофтальмический барьер [16]. В нейтрализации биологической активности и клиренсе ЛПС существенную роль играют естественные антиэндотоксиновые антитела. Очевидно, что относительное содержание сывороточных антиэндотоксиновых антител разных классов у больных увеитами должно характеризовать протективный потенциал гуморального звена иммунитета по отношению к ЛПС, а также указывать на интенсивность транслокации ЛПС из кишечника [3, 4, 5, 6, 12]. В связи с этим целью нашей работы явилось изучение состояния антиэндотоксинового иммунитета у больных с HLA-B27 положительными ПУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 48 больных (50 глаз) HLA-B27 ассоциированным ПУ. Возраст пациентов был от 19 до 65 лет, средний возраст составил (46,4±1,45) лет. Мужчин было 29 (60,4 %), женщин — 19 (39,6 %). Пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли 20 больных (22 глаза) с HLA-B27 положительным ПУ и сочетанным системным заболеванием (анкилозирующим спондилоартритом, синдромом Рейтера, псориазом, язвенным колитом), II группу составили 28 больных (28 глаз) с HLA-B27 положительным ПУ без системных заболеваний.

Офтальмологическое обследование больных проводили с помощью визометрии, периметрии, тонометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, биомикроофтальмоскопии. По показаниям пациентам проводили В-сканирование глазного яблока и оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва. Больные были консультированы ревматологом, урологом, дерматовенерологом. Также были проведены целенаправленные обследования (определение специфических антител методом твердофазного иммуноферментного анализа, ДНК возбудителя реакцией полимеразных цепей, реакция Манту и др.) для исключения туберкулезной, токсоплазмозной, герпес-вирусной и бактериальной инфекции. В дополнение к общепринятым лабораторным методам обследования у больных методом твердофазного иммуноферментного анализа определялись уровни сывороточных антиэндотоксиновых антител классов А, М, и G (соответственно анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM и анти-ЛПС-IgG) [5, 6]. Сыворотку крови получали общепринятым способом и хранили при +4°С в присутствии 0,05 % азида натрия. В качестве антигена при определении антиэндотоксиновых антител использовали ЛПС *Escherichia coli* K30 (O9:K30:H12). Уровни анти-ЛПС-антител выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции для разведения тестируемой сыворотки крови 1:50. Относительное количество нейтрофилов, несущих ЛПС-связывающие рецепторы, ис-

следовали методом проточной лазерной цитофлуорометрии. Носительство HLA-B27 антигена определяли при помощи серологического HLA типирования. В качестве контрольных исследовали пробы сывороток крови 50 практически здоровых лиц. Статистическую обработку результатов проводили посредством программы «Statistic 5.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. У пациентов с HLA-B27 ассоциированным ПУ были жалобы на боли в глазу, слезотечение, светобоязнь, снижение зрения. При биомикроскопии определялась умеренная или выраженная перикорнеальная инъекция глазного яблока, отек эндотелия роговицы, отек радужки, «стушеванность» ее рисунка, сужение зрачка, опалесценция влаги передней камеры. Во многих случаях воспалительный процесс характеризовался выраженной экссудацией во внутриглазную жидкость (вплоть до формирования гипопиона), образованием фибрина — иногда в виде пленок или предзрачковых мембран. Особенностью HLA-B27 ассоциированного ПУ было быстрое формирование широких, стойких задних синехий по зрачковому краю (у 78 % больных), приводящих к окклюзии и деформации зрачка. Корректируемая острота зрения колебалась от 0,07 до 0,8 и в среднем составляла 0,34±0,13. HLA-B27 положительные ПУ в 1,5 раза чаще встречались у мужчин, чем у женщин (p<0,05). У 21 пациента (43,8 %) с HLA-B27 положительным ПУ воспалительный процесс носил рецидивирующий характер.

Как уже отмечалось у 20 пациентов (они составили I группу исследования) были диагностированы системные заболевания из группы серонегативных спондилоартропатий, которые также связаны с носительством HLA-B27 антигена. Длительность системного заболевания к моменту возникновения увеита составила от 1 месяца до 23 лет. Наличие взаимосвязи между ПУ и системными заболеваниями важно как для офтальмологов, так и для ревматологов: это помогает заподозрить и диагностировать системное заболевание у пациента с ПУ и диагностировать увеит у пациентов с HLA-B27 ассоциированным системным заболеванием. Однако по результатам большинства исследований, чаще ранее недиагностированное системное заболевание выявлялось в результате дополнительного обследования больного увеитом [9, 10, 13]. В нашем исследовании диагноз системного заболевания при детальном обследовании больного ПУ был установлен впервые в 40 % случаев. Однако проявления системного заболевания не коррелировали с тяжестью увеита, лишь у 10 % пациентов с ПУ отмечалось обострение артрита.

Среди системных заболеваний наиболее часто (у 13 пациентов) был диагностирован анкилозирующий артрит. У больных с анкилозирующим артритом иридоциклит начинался обычно остро и длился меньше трех месяцев, отличался умеренной экссудацией в переднюю камеру, склонностью к рецидивированию, часто в процесс поочередно во-

влекались оба глаза. Реактивный артрит при болезни Рейтера был у 4 пациентов, ПУ у этих больных отличался более тяжелым течением, наблюдалась выраженная воспалительная реакция в передней камере и стекловидном теле, вплоть до гипопиона. В некоторых работах отмечается, что частота возникновения ПУ у больных псориазным артритом составляет 7–16 % [10, 13]. В нашем исследовании у двух больных ПУ был обнаружен псориазный артрит. Также у этих пациентов отмечались экстраартикулярные проявления — специфическое поражение кожи и ногтевых пластинок. У одного больного ПУ была диагностирована энтеропатическая спондилоартропатия.

Результаты исследования сывороточных антиэндотоксиновых антител у больных HLA-B27 положительным ПУ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровни антиэндотоксиновых антител в сыворотке крови и количество нейтрофилов, несущих ЛПС-связывающие рецепторы, в группах больных HLA-B27 положительным ПУ и практически здоровых лиц контрольной группы (M±m)

Группа	Антиэндотоксиновые антитела, усл. ед. опт. плотности			Количество нейтрофилов, несущих ЛПС-связывающие рецепторы, %
	Анти-ЛПС-IgA	Анти-ЛПС-IgM	Анти-ЛПС-IgG	
HLA-B27–положительные ПУ с системными заболеваниями (n=20)	0,598±0,045*	0,139±0,018*	0,411±0,067	94,98±1,56*
HLA-B27–положительные ПУ без системных заболеваний (n=28)	0,471±0,109	0,165±0,011*	0,399±0,079	95,23±1,23*
Контрольная (n=50)	0,356±0,031	0,324±0,023	0,326±0,020	89,06±1,16

Примечание. Знаком * обозначена достоверность различий (p < 0,05) соответствующих показателей в сравнении с контрольной группой.

У больных I группы (HLA-B27 положительный ПУ, сочетанный с системными заболеваниями) определено достоверное повышение среднего уровня содержания анти-ЛПС-IgA в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой (p < 0,05). У пациентов II группы средний уровень анти-ЛПС-IgA был в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе, однако отличия были статистически недостоверными. Повышение уровня сывороточного анти-ЛПС-IgA у больных HLA-B27 положительным ПУ может указывать на увеличение антигенной нагрузки вследствие избыточной транслокации эндотоксина в системный кровоток [12].

У пациентов обеих групп отмечалось снижение содержания анти-ЛПС-IgM в сравнении с

показателями контрольной группы. Так, средний уровень анти-ЛПС-IgM у пациентов I и II групп был соответственно в 2,3 и 2 раза меньше (p < 0,01), чем в контрольной группе. Учитывая, что наиболее выраженным протективным эффектом по отношению к эндотоксину, который преодолел иммунный барьер кишечника и попал в системный кровоток, обладают именно антиэндотоксиновые антитела класса M [19], пониженное их содержание может быть причиной снижения детоксикации ЛПС. Среднее содержание анти-ЛПС-IgG у больных HLA-B27 ассоциированными ПУ в обеих группах имело тенденцию к повышению, однако достоверно не отличалось от показателей контрольной группы (p > 0,05).

У пациентов с HLA-B27 ассоциированными ПУ отмечено достоверное повышение (табл. 1) относительного количества нейтрофилов, несущих ЛПС-связывающие рецепторы (p < 0,05). Отмечается положительная корреляция (r = 0,65) между содержанием анти-ЛПС-IgA и относительным количеством нейтрофилов, несущих ЛПС-связывающие рецепторы. Эта взаимосвязь, по нашему мнению, указывает, что у больных HLA-B27 положительным ПУ при увеличении антигенной нагрузки компенсаторно увеличивается количество нейтрофилов, несущих ЛПС-связывающие рецепторы.

Полученные данные свидетельствуют о возможном участии избыточной транслокации эндотоксина в системный кровоток и нарушений в системе его детоксикации и клиренса в инициации воспалительного процесса в сосудистой оболочке глаза у больных, являющихся носителями HLA-B27 антигена.

У больных HLA-B27 ассоциированным ПУ обнаружены выраженные нарушения антиэндотоксинового иммунного статуса.

У пациентов с HLA-B27 положительным ПУ и наличием системных заболеваний уровень анти-ЛПС-IgA был повышен в 1,7 раза (p < 0,05) по сравнению с контрольной группой. Содержание ЛПС-IgM в обеих группах HLA-B27 положительным ПУ было в 2–2,3 раза меньше (p < 0,01), чем в контрольной группе.

Определена положительная корреляция (r = 0,65) между уровнем анти-ЛПС-IgA и относительным количеством нейтрофилов, несущих ЛПС-связывающие рецепторы.

Полученные данные указывают на возможное участие эндотоксина грамотрицательной микрофлоры кишечника в патогенезе HLA-B27 ассоциированных ПУ, а также на необходимость разработки методов коррекции избыточной транслокации эндотоксина в системный кровоток и дисбаланса антиэндотоксинового иммунитета в комплексном лечении воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваничкин А. А., Шпак Н. И. нарушения иммунологического статуса больных эндогенными увеитами и возможный путь их медикаментозной коррекции // Офтальмол. журнал. — 1982. — № 1. — С. 10–13.
2. Ваничкин А. А. Антигены HLA системы гистосовместимости у больных эндогенными увеитами // Офтальмол. журнал. — 1982. — № 4. — С. 233–236.
3. Вышегуров Я. Х., Аниховская И. А., Батманов Ю. Е., Яковлев М. Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаз и антиэндотоксиновая составляющая ее лечения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2007. — № 1. — С. 12–14.
4. 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. 109–113.
5. Гордиенко А. А., Питуло О. А., Белоглазов В. А. и др. Взаимосвязь между уровнями антител к липополисахариду и аутоантител к ДНК у больных вульгарной пузырчаткой // Иммунология та алергология. — 2002. — № 4. — С. 67–72.
6. Гордиенко А. И., Бакова А. А., Химич Н. В., Белоглазов В. А. Уровни естественных антител к липополисахаридам энтеробактерий у постоянных доноров республики Крым // Иммунология та алергология. — 2003. — № 4. — С. 31–36.
7. Клиническая офтальмология / Е. Е. Сомов — М. : МЕДпресс-информ, 2005. — 392 с.
8. Коновалова Н. В., Наричина Н. И., Серебряна Т. М. и др. Спосіб комбінованого застосування флоксалу та індоколіру у лікуванні запальних захворювань переднього та заднього відділів ока // Офтальмол. журнал. — 2007. — № 2. — С. 43–45.
9. Разумова И. Ю., Воробьева О. К., Годзенко А. А. Диагностика и лечение HLA-B27-ассоциированных увеитов // Вестник офтальмологии. — 2009. — № 3. — С. 15–18.
10. Разумова И. Ю., Годзенко А. А. HLA-B27-ассоциированные увеиты // Вестник офтальмологии. — 2009. — № 4. — С. 46–50.
11. Савко В. В., Наричина Н. И., Коновалова Н. В. Основные этиологические формы эндогенных увеитов: клиника, диагностика, лечение // Офтальмологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 58–62.
12. Barclay G. R. Endogenous endotoxin-core antibody (EndoCAB) as a marker of endotoxin exposure and a prognostic indicator: a review // Prog. Clin. Biol. Res. — 1995. — 392. — P. 263–272.
13. Chang J. H., McCluskey P., Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27 // Survey of ophthalmology. — 2005. — Vol. 50 (4). — P. 364–388.
14. Du L., Kijlstra A., Yang P. Immune response genes in uveitis // Ocul Immunol Inflamm. — 2009. — Vol. 17(4). — P. 249–256.
15. Heine H., Rietschel E. T., Ulmer A. J. The biology of endotoxin // Mol. Biotechnol. — 2001. — № 3. — P. 279–296.
16. Kozhich A. T., Chan C. C., Gery I., Whitcup M. Recurrent intraocular inflammation in endotoxin-induced uveitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — V. 41 № 7. — P. 1823.
17. Peter J McCluskey, Hamish M. A. Towler, Susan Lightman Management of chronic uveitis // British Medical Journal. — 2000. — Vol. 320 — P. 555–558.
18. Smith J. R. HLA-B27-associated uveitis // Ophthalmol. Clin. North. Am. — 2002. — Sep;15(3) — P. 297–307.
19. Trautmann M., Held T. K., Susa M., Karajan M. A. et al. Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product // Clin. Exp. Immunol. — 1998. — 111, № 1. — P. 81–90.

Поступила 31.05.2010

Рецензент канд. мед. наук Н. И. Наричина

ENDOTOXIN OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA (ESCHERICHIA COLI) AS TRIGGER FACTOR IN DEVELOPMENT OF HLA-B27 ASSOCIATED ANTERIOR UVEITIS

A. I. Kopyayenko

48 patients (50 eyes) with HLA-B27 positive anterior uveitis (AU) were examined and divided into 2 groups. 1st group consisted of 20 patients (22 eyes) with HLA-B27 positive AU with associated systemic diseases, 2nd group — 28 patients (28 eyes) with HLA-B27 positive AU without systemic diseases. Patients with HLA-B27 positive AU with systemic diseases had level of anti-LPS-IgA 1,7 times greater than controls (p < 0,05). Both groups of patients with AU had levels of anti-LPS-IgM 2–2,3 fold less (p<0.01) than controls. The received data were considered in a context of possible endotoxin participation in pathogenesis of inflammatory diseases of the uveal tract.

