



<sup>1</sup> 3-й Центральный  
военный клинический  
госпиталь  
им. А.А. Вишневого

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

<sup>3</sup> ООО «ТНК СИЛМА»

# Борьба с эндогенной интоксикацией и восстановление кишечного барьера как цели назначения Энтеросгеля при диарее неинфекционного генеза

А.И. Павлов, д.м.н.<sup>1, 2</sup>, А.В. Хованов, к.м.н.<sup>3</sup>, Ж.В. Фадина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Александр Игоревич Павлов, doctor-pavlov@mail.ru

Неинфекционные заболевания, протекающие с диарейным синдромом, – явление в клинической практике не редкое. В основе патогенеза диареи лежат четыре механизма: кишечная секреция, повышение осмотического давления в полости кишки, кишечная экссудация и нарушение транзита кишечного содержимого. Сочетание этих механизмов может быть различным. В случае повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (что возможно при любом типе диареи) нарушается ее барьерная функция. При этом повышается интестинальная проницаемость и возрастает риск эндотоксиновой агрессии. Это делает актуальным применение препаратов, способствующих восстановлению целостности энтерогематического барьера и препятствующих избыточному поступлению эндотоксина (липополисахарида) в кровь. В статье представлены результаты исследований, подтверждающие целесообразность и эффективность применения энтеросорбентов, в частности полиметилсилоксана полигидрата, в комплексной терапии неинфекционной диареи.

**Ключевые слова:** диарея, эндотоксин, энтеросорбенты, полиметилсилоксана полигидрат, Энтеросгель

- ✓ воспалительные заболевания кишечника (ВЗК);
  - ✓ колоректальный рак;
  - ✓ недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы;
  - ✓ гиполактазию;
  - ✓ недостаточность желчных кислот;
  - ✓ прием лекарственных средств, в том числе слабительных и антибиотиков.
- К менее частым причинам относят:
- ✓ карциноид;
  - ✓ синдром избыточного бактериального роста, псевдомембранозный колит;
  - ✓ целиакию;
  - ✓ пострезекционный синдром (резекцию желудка и тонкой кишки);
  - ✓ тиреотоксикоз;
  - ✓ пищевую аллергию;
  - ✓ микроскопический колит, ишемический колит [1, 4].

**П**од диареей понимают клинический синдром, проявляющийся частым или однократным опорожнением кишечника с выделением жидких или водянистых каловых масс в объеме свыше 200–300 г/сут (типы 6–7 по Бристольской шкале формы кала). При этом содержание воды в кале достигает 85–95% (в норме 60–70%). Провести на практике количественный

анализ данного показателя трудно, поэтому обычно используют показатели частоты и/или массы стула [1–3]. Диарея длительностью свыше трех недель считается хронической и, как правило, имеет неинфекционный генез [1].

Среди частых причин неинфекционной диареи выделяют:

- ✓ синдром раздраженного кишечника (СРК);

## Перспективные цели медикаментозного лечения диарейного синдрома

В основе патогенеза диареи лежат кишечная секреция, повышение осмотического давления в полости кишки, кишечная экссудация и нарушение транзита кишечного содержимого. Клинические проявления различных типов диареи обусловлены преобладающим

патогенетическим механизмом [1–6]. В ряде случаев в патогенез одновременно вовлекаются несколько механизмов. Например, при ВЗК диарея протекает по экссудативному (секреция воды и электролитов в просвет кишки через поврежденную слизистую оболочку одновременно с экссудацией белка), секреторному (воспалительная экссудация альбумина, высвобождение из поврежденных энтероцитов провоспалительных цитокинов, активизирующих секреторные процессы) и осмотическому (увеличение осмолярности кишечного содержимого вследствие нарушения полостного и мембранного пищеварения) типам. Определив патогенетические варианты диареи, можно подобрать адекватное лечение [1]. При любом из указанных типов диареи слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) повреждается, что приводит к нарушению ее барьерной функции.

Как известно, кишечник служит естественным резервуаром грам-отрицательной микрофлоры – основного источника биологически активного вещества липополисахарида (ЛПС) – компонента наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. В конце XIX в. это вещество открыл Рихард Пфейффер (Richard Pfeiffer) и назвал его эндотоксином. ЛПС освобождается в просвет кишечника только после гибели грамотрицательной бактерии. В норме, если учитывать барьерную функцию кишечника, в кровоток проникает сравнительно небольшое количество эндотоксина (ЛПС), которое в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, другими белками плазмы крови с последующей детоксикацией в гепатоцитах [7–10]. Обычно при воспалении, кишечном дисбиозе повышается интестинальная проницаемость, бактериальная транслокация возрастает в несколько раз с одновременным изменением состава микроорганизмов. Как следствие, увеличивается риск развития эндотоксиновой агрес-

сии. Этот синдром, сопутствующий множеству заболеваний, по своему происхождению считается многофакторным. Важную роль в развитии эндотоксиновой агрессии играют стрессовые факторы различного генеза, которые сопровождаются повреждением кишечника [11–13].

Повышение концентрации токсических веществ в организме связано с формированием синдрома полиорганной недостаточности, при котором системы детоксикации и регуляции гомеостаза подвергаются токсическому повреждению. Развившийся эндотоксикоз поддерживает метаболические нарушения. Так формируется порочный круг воспаления [14–20].

Для оценки тяжести эндогенной интоксикации используют биохимические показатели крови, такие как содержание молекул средней массы и олигопептидов плазмы, связывающая способность альбумина и активность НАДН-алкогольдегидрогеназы (АДГ) сыворотки крови. По мнению исследователей, значение этих показателей переоценить сложно: они характеризуют процесс развития эндогенной интоксикации с разных сторон [21]. Так, молекулы средней массы отражают накопление водорастворимых токсических продуктов, связывающая способность альбумина – накопление гидрофобных токсинов, которые связываются с альбумином, НАДН-АДГ – метаболизм токсических соединений.

Сказанное подтверждает целесообразность терапии, направленной на предотвращение избыточного поступления эндотоксина (ЛПС) и бактериальной транслокации на фоне недостаточности кишечного барьера, а также на создание комфортных условий для регенерации слизистой оболочки кишечника.

### Парадигма лечения

Как правило, при заболеваниях, протекающих с диарейным синдромом, применяют препараты, замедляющие моторику, вяжущие и обволакивающие средства, антибиотики и антисептики, про-

### Тезаурус

- ✓ Эндотоксин – биологически активное вещество – компонент бактерии (наружной стенки грамотрицательной бактерии)
- ✓ Эндотоксиновая агрессия – процесс, обусловленный избыточным поступлением эндотоксина (липополисахарида) при недостаточности антиэндотоксинового иммунитета. Рассматривается как универсальный фактор патогенеза заболеваний
- ✓ Эндотоксикоз – осложнение заболевания, связанное с нарушением гомеостаза в результате накопления токсических веществ в организме (эндотоксинов)

тивовоспалительные препараты, пре- и пробиотики, ферменты, регидратанты, препараты для коррекции солевого и электролитного обмена, психотропные средства [1, 2, 5, 22, 23]. Традиционно используются энтеросорбенты [24–26]. В настоящее время с позиций доказательной медицины при СРК подтверждена эффективность препаратов, нормализующих моторику, влияющих на висцеральную чувствительность или воздействующих на оба механизма. При СРК с диареей (СРК-Д) рекомендуют использовать лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, невсасывающийся антибиотик рифаксимин и пробиотики. Препараты, снижающие воспаление кишечной стенки, находятся в стадии изучения у данной категории больных и пока не нашли широкого применения в клинической практике [27–29]. J.C. Lamprecht и соавт. (2017) в плацебоконтролируемом исследовании с участием пациентов с СРК изучали эффективность клиноптилолита, содержащего микропористую композицию из тетраэдров диоксида кремния и оксида алюминия. Согласно полученным данным, в группе клиноптилолита на лечение ответило 67% пациентов, в группе плацебо – 40%. Положительный ответ наблюдался у пациентов с СРК-Д и диареей смешанного типа [30].



В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании F.Y. Chang и соавт. (2007) показана эффективность диоктаэдрического смектита при СРК-Д [31].

Энтеросгель и диоктаэдрический смектит продемонстрировали эффективность в комплексной терапии больных СРК-Д [32].

J.F. Task и соавт. (2011) наблюдали уменьшение метеоризма и улучшение качества стула при использовании активированного угля при СРК-Д. Однако эффект от терапии был кратковременным [33]. При тяжелом течении антибиотикоассоциированной диареи (ААД) и псевдомембранозного колита помимо базисного лечения рекомендуется использовать сорбенты (например, диоктаэдрический смектит) или пищевые волокна с сорбционными свойствами [34]. При ААД помимо антимикробных обосновано применение препаратов, связывающих микробный токсин клостридии. Последнее время ведется поиск подобных агентов (холестирамин и холестипол) [35].

В случае легкой ААД, в частности вызванной *Clostridium difficile*, достаточно отменить антибиотики, назначить пробиотики и уменьшить содержание углеводов в пищевом рационе. Тяжелая ААД, вызванная *C. difficile*, требует специфической антибиотикотерапии [36].

В рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации сказано, что при ВЗК применяются 5-АСК, глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы и/или биологические препараты. При активной фазе ВЗК рекомендуются антагонисты фактора некроза опухоли альфа, такие как инфликсимаб, адалимумаб или голимумаб. При этом лечение направлено на достижение эндоскопической ремиссии, то есть нормализацию состояния слизистой оболочки кишечника [6, 37–49].

Таким образом, американские и европейские эксперты указывают на необходимость поиска новых средств для лечения СРК-Д, ВЗК, ААД, поскольку имеющиеся не обладают достаточной до-

казательной базой в отношении эффективности и безопасности. Диетотерапия и элиминационные диеты не подкреплены солидной доказательной базой, определение пищевых аллергенов малоэффективно.

### Полимерные кремнийорганические сорбенты

Энтеросорбенты (греч. *enteron* – кишка, лат. *sorbens* – поглощающий) – вещества с высокой сорбционной емкостью, которые не разрушаются в ЖКТ, эффективно связывают и выводят из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки, а также используются в лечебных и профилактических целях [24, 50].

Механизм лечебного действия энтеросорбентов связан с прямым и опосредованным эффектом [51]. Прямое действие сводится к извлечению, фиксации и выведению из ЖКТ бактериальных токсинов, поглощению эндогенных продуктов секреции и гидролиза, биологически активных веществ (нейропептидов, простагландинов, серотонина, гистамина), сорбции патогенных, условно патогенных микроорганизмов, вирусов, связыванию газов [52, 53].

Состав энтеросорбентов может быть разным: активированный уголь, силикагель, алюмосиликат, пищевые волокна, неорганические, а также композиционные вещества. Идеальный энтеросорбент характеризуется высокой чистотой, высокой степенью стандартизованности и технологичности, подтвержденной клинической эффективностью [54].

К энтеросорбентам предъявляются следующие требования:

- высокая сорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам;
- способность сорбировать разного размера и разной массы молекулы и бактериальные клетки;
- отсутствие токсического и травматического воздействия на слизистую оболочку ЖКТ.

Кроме того, энтеросорбенты должны хорошо эвакуироваться из ки-

шечника и не вызывать потерю полезных ингредиентов, не оказывать отрицательного воздействия на процессы секреции и кишечную микрофлору. По мере прохождения по кишечнику связанные компоненты не должны подвергаться десорбции и проникать через слизистую ЖКТ (отсутствие системной фармакокинетики).

Решающую роль в связывании и выведении веществ имеет пространство сообщающихся пор, или пористость. Пористость – свойство твердых тел, характеризующее наличие пустот между зернами, слоями, кристаллами. Сорбенты могут иметь микро-, мезо- и макропоры. Выбор сорбента с определенной пористой структурой позволяет влиять на избирательность сорбции токсинов и предопределять терапевтический эффект. Например, микропористые сорбенты с мощным адсорбционным потенциалом эффективны при острых отравлениях. В то же время терапия эндотоксикозов, аутоиммунных заболеваний предполагает использование сорбентов с мезо- и макропористой структурой. Применение сорбентов с очень большой поверхностью может нарушить установившееся равновесие. Не случайно широкое использование в клинической практике активированного угля утратило актуальность. Наряду с текстурой важную роль в вопросе безопасности играют физико-химические свойства энтеросорбента. Речь, в частности, идет о молекулярном взаимодействии поверхности энтеросорбента с водой (гидрофобность и гидрофильность) и реакционной способности молекул поверхности энтеросорбента вступать в химические реакции.

С появлением современных сорбентов требования к ним как к лекарственным препаратам трансформировались. Вместо оценки сорбционной емкости в отношении широкого спектра веществ используется оценка способности создавать условия для восстановления энтерогематического барьера и нормализации уровня ЛПС в крови. Очевидно, уровень эндотоксинов, проникающих в кро-

воток из просвета кишечника, прежде всего связан с состоянием энтерогематического барьера. Эффективность энтеросорбционной терапии зависит от влияния энтеросорбента на процессы регенерации слизистой оболочки ЖКТ. Несмотря на многовековой опыт применения твердых форм энтеросорбентов на основе угля, глины, диоксида кремния, их не используют длительно, а также в профилактических целях по разным причинам. Если в отношении глины описан феномен геофагии и основным побочным эффектом при передозировке является образование безоаров в кишечнике с возможной перфорацией, то в отношении других твердых сорбентов имеет значение так называемый феномен персорбции Хербста – Фолькхаймера. Этот феномен был описан еще в 1844 г. для твердых частиц размером менее микрометра. Такие частицы свободно проникают из кишечника через энтерогематический барьер и попадают в кровь и другие среды организма [55]. Сказанное относится и к кишечным адсорбентам, состоящим из твердых частиц, например диоксида кремния. В ранних работах отмечалось, что наночастицы, размер которых превышает установленный диапазон размеров пор слизи (10–200 нм), слишком большие для быстрого диффузионного перехода через слизистый барьер. Показано, что крупные наночастицы при определенном покрытии способны проникать через слизистый барьер [56]. Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат (ПМСПГ)) является кремнийорганическим полимером, поровое пространство которого заполнено водой. Пористая структура ПМСПГ образована микрогранулами. На поверхности раздела фаз, то есть на поверхности микроглобул ПМСПГ, присутствуют метильные группы (гидрофобные) и гидроксильные радикалы (гидрофильные). Количество гидрофобных групп превышает число гидрофильных, что в принципе и определяет гидрофобные свойства сорбента [57–60]. Час-

тицы ПМСПГ обычно образуют непрерывную сеть в суспензии для уменьшения взаимодействия гидрофобных групп  $\text{SiCH}_3$  с водой. Эти частицы можно рассматривать как двумерные листы, а не трехмерные твердые частицы. Водные суспензии ПМСПГ характеризуются высокой вязкостью [61]. Частички ПМСПГ повышенной вязкости покрывают участки слизистой оболочки и защищают ее от повреждающего воздействия токсинов бактерий и различных активных химических соединений (например, деконъюгаты солей желчных кислот, которые повреждают слизистую оболочку ЖКТ). Поглощительный и защитный эффекты ПМСПГ обусловлены его физико-химическими свойствами. Пористая структура гелеобразующей матрицы определяет поглощительную способность по механизму молекулярной адсорбции и позволяет адсорбировать преимущественно средномолекулярные токсические вещества и метаболиты (например, билирубин, продукты распада белков) [57, 62–65]. Благодаря гелеобразной консистенции ПМСПГ поглощает высокомолекулярные токсические вещества по механизму соосаждения в геле (бактериальные токсины) и проявляет защитные свойства. ПМСПГ характеризуется выраженной способностью поглощать молекулы ЛПС. Крупные молекулы ЛПС соосаждаются в геле и выводятся. Суточная доза ПМСПГ связывает 410 мг ЛПС [58]. Эта способность связывать эндотоксин показана в клиническом исследовании при лечении иридоциклитов и эндофтальмитов [66]. Кроме того, мембранотропный эффект, определяющий гемолитическую активность, снижается с увеличением гидрофобности сорбента, от мелкодисперсного кремнезема до полиметилсилоксана полигидрата [67]. Сказанное объясняет интерес к полимерным кишечным адсорбентам с относительно высокой молекулярной массой, которые в отличие от твердых сорбентов на основе угля, глины, диоксида

кремния не обладают мембранотропным эффектом, не проникают через энтерогематический барьер, а следовательно, работают только в кишечнике.

### Доклинические испытания Энтеросгеля в условиях *in vitro* и *in vivo*

Д.А. Маркелов и соавт. (2008), изучив сорбционные свойства различных энтеросорбентов *in vitro*, пришли к выводу, что Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат) в отличие от сорбентов на основе активированного угля в меньшей степени сорбирует низкомолекулярные вещества (например, витамин  $\text{B}_{12}$ ) [68].

В условиях *in vitro* сравнивали сорбционную активность Энтеросгеля, сорбента на основе угля и сорбента на основе микрокристаллической целлюлозы в отношении изониазида, пиразинамида и рифампицина. Уровень адсорбции определяли как разницу концентрации веществ до и после добавления сорбента в статичном режиме через два часа. Сорбционная активность Энтеросгеля была в десятки раз меньше таковой активированного угля и несколько выше сорбционной активности микрокристаллической целлюлозы [69].

П.Л. Щербаков и В.А. Петухов (2005) также сравнивали сорбционную активность различных адсорбентов в условиях *in vitro*. О сорбционной активности судили по концентрации свободного эндотоксина *Salmonella abortus*, определяемой с помощью LAL-теста. Энтеросгель продемонстрировал высокую скорость поглощения эндотоксина и сорбционную емкость (уступив лишь диоктаэдрическому смектиту). По мнению исследователей, на основании полученных данных средство может быть рекомендовано в качестве эффективного компонента оптимальных схем лечения диареи [70]. Е.В. Полевая и соавт. (2012) сравнивали наиболее распространенные энтеросорбенты (ПМСПГ, псиллиум, диоктаэдрический смектит, повидон, активированный уголь, гидролизный лигнин)



*in vitro* на моделях адсорбции условно патогенных бактерий – возбудителей кишечных инфекций (*Salmonella enteritidis* var. Issatschenko и *Escherichia coli* O75 № 5557) с использованием оригинальной методики получения фракции седиментационно устойчивых микробных клеток, не осаждающихся при центрифугировании сорбентов. Энтеросгель продемонстрировал средний уровень адсорбции [71].

В ходе стенового эксперимента ученые изучали бактерицидную и бактериостатическую активность препаратов, в том числе Энтеросгеля, которую определяли путем измерения зон задержки роста клинических штаммов микроорганизмов (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*) на плотных питательных средах при инкубации в оптимальных условиях. Клинические штаммы микробов получены во время оперативного вмешательства у больных с разными формами острого перитонита. Энтеросгель оказывал угнетающее воздействие на микрофлору. Его бактериостатическая активность была менее выраженной в отношении бактериоидов и со временем уменьшалась. Подобную бактериостатическую активность можно объяснить сорбционным механизмом [72].

Микробиологическое исследование *in vitro* было посвящено оценке влияния энтеросорбентов на экссудат брюшной полости и микрофлору кишечника при кишечной непроходимости. Выявлены слабый антибактериальный эффект Энтеросгеля, сопоставимый с таковым другого энтеросорбента – Зеротокса, положительное влияние на микрофлору кишечника и экссудата брюшной полости [73]. В условиях *in vitro* изучали ингибирующую способность ПМСПГ различной концентрации (1,82, 9,09 и 18,2%) в отношении продукции энтеротоксина типа В у штамма *S. aureus* S6 715H. Показано преимущество 18,2-процентной концентрации (выше в 80–160 раз) [74]. В эксперименте на мышах при введении бактериального эндотокси-

на Энтеросгель препятствовал его выходу из брюшной полости в системный кровоток и тем самым способствовал снижению смертности [75].

Таким образом, в доклинических испытаниях подтверждены умеренная бактериостатическая активность энтеросорбентов и нормализация микрофлоры с помощью энтеросорбции при заболеваниях пищеварительной системы. При этом следует отметить относительно низкую по сравнению с другими кишечными сорбентами, например активированным углем, способность Энтеросгеля связывать лекарственные препараты (антибиотики, противотуберкулезные и противовирусные препараты), витамины и микроэлементы, которые в большинстве своем являются низкомолекулярными веществами. Их эффективность повышается при одновременном (в один день) пероральном использовании Энтеросгеля. Кроме того, значительно упрощается проведение комплексной терапии.

### Клинические исследования Энтеросгеля

Широкое применение Энтеросгеля при различных заболеваниях, сопровождающихся симптомами интоксикации, обусловлено его эффективностью, безопасностью и универсальностью механизма действия. Подтверждение тому – результаты многочисленных клинических исследований [58, 59].

В проспективном контролируемом сравнительном исследовании пациенты с хронической диареей (хроническим энтероколитом в стадии обострения, постгастрорезекционным синдромом, состоянием после правосторонней гемиколэктомии по поводу злокачественного новообразования толстого кишечника) получали Энтеросгель в составе комплексной терапии. Энтеросгель показал высокую эффективность в купировании болевого синдрома и метеоризма, уменьшении воспалительного процесса и улучшении переваривания пищи (по данным копрологического исследования),

а также восстановлению слизистой оболочки кишечника [76].

Энтеросгель одновременно с антибактериальными препаратами назначали больным дивертикулитом и дивертикулярной болезнью с клиническими симптомами. Энтеросгель поддерживал колонизацию кишечника нормальной микрофлорой и подавлял рост патогенной микрофлоры за счет поглощения продуктов ее метаболизма [77].

Д.В. Усенко и соавт. (2015) наблюдали группу детей с атопическим дерматитом, у которых была диагностирована острая кишечная инфекция. По сравнению с группой контроля и группой детей, получавших диосмектит, в группе Энтеросгеля отмечалось статистически достоверное сокращение продолжительности симптомов экзискоза [78].

О.И. Осадчая и А.М. Боярская (2009) изучили показатели эндогенной интоксикации у больных язвенным колитом в стадии обострения, а также влияние на эти показатели детоксикационной терапии (энтеросорбции). Показано, что у пациентов с язвенным колитом в периоде обострения заболевание имеет место значительная декомпенсация токсинсвязывающей способности альбумина периферической крови. При этом вовлечение глобулинов в процессы элиминации токсинов изменяет их свойства и может привести к развитию инфекционных осложнений. Включение в схему комплексной терапии больных язвенным колитом Энтеросгеля позволяет уменьшить токсическую нагрузку на системы естественной детоксикации, сохранить на оптимальном уровне токсинсвязывающую способность альбумина при снижении его концентрации в сыворотке крови [79].

Пациентам с хронической патологией органов пищеварения (язвенный колит, глютеновая энтеропатия, СРК, хронический энтерит в стадии обострения, постгастрорезекционный синдром) назначали Энтеросгель в составе комплексной терапии, не включавшей антибиотики. Результаты исследо-

ваний показали высокую эффективность Энтеросгеля в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения. У большинства больных группы Энтеросгеля отмечались положительная динамика состава микрофлоры толстой кишки, снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов и нормализация антиоксидантного индекса [80].

В одном из исследований участвовали пациенты с СРК и больные после резекции желудка по Бильрот-II. Пациенты получали контролируемое лечебное питание и стандартную терапию с включением энтеросорбента Энтеросгель в суточной дозе 45 г. На фоне применения Энтеросгеля снижалась выраженность воспалительных изменений и ускорялась репарация слизистой оболочки, что выражалось в уменьшении уровня лимфоцитарной инфильтрации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки [81].

Энтеросгель, назначаемый больным СРК, снижал частоту дефекаций и выраженность абдоминальной боли [82].

Е.И. Ткаченко и соавт. (2014), проанализировав возможность использования энтеросорбентов у 15 больных СРК-Д, подтвердили значительное уменьшение выраженности симптомов СРК после курса терапии Энтеросгелем. Основанием для такого вывода послужила как субъективная оценка пациентов (жалобы по данным стандартизированного опросника и GSRS, интенсивность болевого синдрома по Визуальной аналоговой шкале), так и объективная оценка проявлений заболевания (частота стула и тип по Бристольской шкале фор-

мы кала). При этом наиболее клинически значимыми изменениями у пациентов основной группы были нормализация частоты и формы стула, уменьшение выраженности болевого синдрома [83].

В развитии хронических панкреатитов определенную роль играет эндотоксикоз, вызванный дисфункцией антиэндотоксиновой реактивности организма. Исследователи определяли уровни антиэндотоксиновых иммуноглобулинов (Ig) G, M и A в крови и слюне (только IgA) в твердофазном иммуноферментном анализе до лечения, на 11–14-й дни от начала лечения. Результаты исследования показали клиническую эффективность пробиотика Линекс и энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении пациентов с хроническим панкреатитом: у 93,8% больных в течение трех месяцев после окончания лечения обострения отсутствовали. В группе сравнения эффективность традиционного лечения зарегистрирована лишь в 75% случаев [84].

Включение в консервативную схему лечения острого панкреатита Энтеросгеля 15 г/сут улучшает результаты лечения и предотвращает развитие деструктивных форм заболевания, требующих оперативного лечения [85].

При использовании энтеросорбентов в комплексной патогенетической терапии пациентов с диарейным синдромом, у которых диагностировались дивертикулярная болезнь, СРК-Д, язвенный колит, хронический панкреатит, ААД, клинический эффект достигался быстрее: при ААД – на 13-е сутки (в отсутствие энтеро-

сорбентов – на 17-е сутки), при дивертикулярной болезни – на 12–13-е сутки (без энтеросорбентов – на 16-е сутки), при хроническом панкреатите – на 9–10-е сутки (без энтеросорбентов – на 12-е сутки). Наилучший эффект был достигнут при СРК-Д: на 9-е сутки лечения с применением Энтеросгеля или Смекты удалось практически нормализовать стул (без энтеросорбентов снижение частоты стула до одного-двух раз в сутки отмечалось на 14-е сутки). У пациентов с ВЗК использование энтеросорбентов не влияло на скорость нормализации стула [86].

### Заключение

Из многочисленных целей терапии диареи неинфекционного генеза перспективными представляются две – нормализация содержания эндотоксина и восстановление кишечного барьера. Обе цели достигаются на фоне рационального применения кишечных адсорбентов. В отличие от известных энтеросорбентов на основе угля, глины и мелкодисперсного диоксида кремния ПМСПГ не проникает через энтерогематический барьер (не обладает эффектом Хербста – Фолькхаймера), то есть более безопасен. Исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили способность ПМСПГ связывать эндотоксин грамотрицательной флоры и другие токсины, а также восстанавливать кишечный барьер. Скорее всего этим объясняется эффективность и безопасность Энтеросгеля при неинфекционной диарее (СРК, ВЗК, хронический панкреатит и т.д.), подтвержденная в рандомизированных клинических исследованиях. ☉

### Литература

1. Буторова Л.И., Токмулина Г.М. Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения. Учебное пособие. М.: Прима Принт, 2014.
2. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000.
3. Кешиав С. Наглядная гастроэнтерология. Учебное пособие. Пер. с англ. С.В. Демичева / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
4. Наумов Л.Б., Мамиконян Р.С., Наумов В.Л. Болезни органов живота. Алгоритмы дифференциальной диагностики, распознавания, тактики. Ереван: Айрастан, 1990.
5. Васильев Ю.В., Морозов И.А. Избранные главы клинической гастроэнтерологии. М.: Анахарсис, 2005.
6. Caprili R., Latella Q., Viscido F. Chronic diarrhea // Chronic gastrointestinal disorders. Milano, 2000.
7. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. 1996. Т. 58. № 2. С. 8–13.



8. *Sanego A.B.* Эффект энтеросорбции при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся дисбактериозом (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1994.
9. *Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W. et al.* Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy // *BMC Gastroenterol.* 2014. Vol. 14. ID189.
10. *Vjarnason I.* Intestinal permeability // *Gut.* 1994. Suppl. 1. P. S18–S22.
11. *Газенко О.Г., Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г.* Физиология адаптационных процессов. М.: Наука, 1986.
12. *Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988.
13. *Опарина О.Н.* Биологические свойства эндотоксина кишечной микрофлоры // *Современные научные исследования и инновации.* 2014. № 1 // <http://web.snauka.ru/issues/2014/01/31034>.
14. *Таболин В.А., Макацария А.Д., Ильина А.Я., Котлукова Н.П.* Антифосфолипидный синдром у новорожденных детей от женщин с пороками сердца // *Международный журнал иммунологии.* 1999. № 12. С. 160–161.
15. *Таболин В.А., Лазарева С.И., Яковлев М.Ю., Илюина А.Я.* Антифосфолипидный синдром: возможная роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе // *Педиатрия.* 2001. № 5. С. 80–84.
16. *Таболин В.А., Яковлев М.Ю., Бельчик Ю.Ф. и др.* Современные подходы к лечению токсико-септических состояний у новорожденных // *Педиатрия.* 2002. № 1. С. 31–35.
17. *Таболин В.А., Бельчик Ю.Ф., Котлукова Н.П. и др.* Особенности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у новорожденных и грудных детей с цианотическими врожденными пороками сердца, осложненными инфекционно-воспалительными заболеваниями // *Аллергология и иммунология.* 2002. № 1. С. 153–158.
18. *Таболин В.А., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. и др.* Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры // *РМЖ.* 2003. № 1. С. 126–128.
19. *Яковлев М.Ю.* Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // *Физиология человека.* 2003. № 4. С. 154–165.
20. *Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Аниховская И.А. и др.* Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия // *Архив патологии.* 1996. № 2. С. 41–45.
21. *Коркоташвили Л.В., Переслгина И.А., Шабунина Е.И.* Биохимические показатели крови детей с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Особенности гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых».* Гастроэнтерология. 2006. С. 39–41.
22. *Benhamou P.H., Berlier P., Langue J., Dupont C.* Intestinal manifestations during antibiotic treatments in children: a prospective study // *Gastroenterology.* 1995. Vol. 108. Suppl. 4. A273.
23. *Lee K.J.* Pharmacologic agents for chronic diarrhea // *Intest. Res.* 2015. Vol. 13. № 4. P. 306–312.
24. *Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б.* Применение энтеросорбентов в медицинской практике // *Провизор.* 2008. № 13. С. 45–49.
25. *Нагорная Н.В., Дубовая А.В.* Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей // *Здоровье ребенка.* 2010. № 3 (24). С. 65–70.
26. *Новокионов А.А., Соколова Н.В.* Клиническая эффективность смектита диоктаэдрического в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // *Детские инфекции.* 2016. Т. 15. № 2. С. 30–34.
27. *Маев И.В., Черемушкин С.В.* Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // *Consilium Medicum.* 2007. Т. 9. № 1. С. 29–34.
28. *Синдром раздраженного кишечника // Клинические рекомендации. Колопроктология. 2-е издание, испр. и доп. / под ред. чл.-кор. РАН Ю.А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.*
29. *Синдром раздраженного кишечника. Учебное пособие / под ред. И.В. Маева. М., 2004.*
30. *Lamprecht J.C., Ellis S., Snyman J.R., Lauren I.* The effects of an artificially enhanced clinoptilolite in patients with irritable bowel syndrome // *South Af. Fam. Prac.* 2017. Vol. 59. № 1. P. 18–22.
31. *Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C.* Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 12. P. 2266–2272.
32. *Яковлев А.А., Пискавец В.А.* Структура психосоматических нарушений у больных с синдромом раздраженного кишечника и оценка эффективности дифференцированной терапии. Казань: Практика, 2009. С. 43–47.
33. *Tack J.F., Miner P.B.Jr., Fischer L., Harris M.S.* Randomised clinical trial: the safety and efficacy of AST-120 in non-constipating irritable bowel syndrome – a double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. № 8. P. 868–877.
34. *Белоусова Е.А.* Антибиотик-ассоциированная диарея и антибиотик-ассоциированные колиты // *Альманах клинической медицины.* 2014. № 33. С. 39–46.
35. *Осадчук М.А., Свистунов А.А.* Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике // *Вопросы современной педиатрии.* 2014. Т. 13. № 1. С. 102–108.
36. *Успенский Ю.П., Фоминных Ю.А.* Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия // *Архив внутренней медицины.* 2013. № 2 (10). С. 46–53.
37. *Калинина А.В., Хазанова А.И.* Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош, 2006.
38. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
39. *Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 774-н «Об утверждении стандарта специализированной медицин-*

- ской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)».
40. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002.
  41. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника: алгоритм диагностики и стандарт лечения // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 6. С. 330–336.
  42. Лечение больных с синдромом раздраженного кишечника. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов. М., 2016.
  43. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных язвенным колитом. М., 2015.
  44. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации. М., 2016.
  45. Суворова А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед, 2013.
  46. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Экспертная комиссия Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России». М., 2013.
  47. Шентулин А.А. Новые возможности лечения хронической диареи // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 3. С. 62–65.
  48. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
  49. Feuerstein J.D., Nguyen G.C., Kupfer S.S. et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease // Gastroenterology. 2017. Vol. 153. № 3. P. 827–834.
  50. Козинец Г.П., Боярская А.М., Осадчая О.И., Пасечко Н.В. Энтеросорбция при ожоговой болезни. Киев: Богдана, 2009.
  51. Беляков Н.А. Альтернативная медицина. СПб., Архангельск, 1994.
  52. Nguyen P.B., Vatier J. In vitro study of the chelating ability of smectite vis-à-vis bile salts and lysolecithins // Gastroenterol. Clin. Biol. 1984. Vol. 8. № 11. P. 877–878.
  53. Rateau J.G., Morgant G., Droy-Priot M.T., Parier J.L. A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit // Curr. Med. Res. Opin. 1982. Vol. 8. № 4. P. 233–241.
  54. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // РМЖ. 2006. № 19. С. 1391–1396.
  55. Volkheimer G. The Phenomenon of persorption: persorption, dissemination, and elimination of microparticles. Old Herborn University Seminar Monograph 14: Intestinal translocation / Ed. by P.J. Heidt, P. Nieuwenhuis, V. Rusch, D. van der Waaij. Herborn Litterae, Herborn-Dill, Germany, 2001. P. 7–17.
  56. Lai S.K., O'Hanlon D.E., Harrold S. et al. Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. № 5. P. 1482–1487.
  57. Слиякова И.Б., Денисова Т.И. Кремнийорганические адсорбенты: получение, свойства, применение. Киев: Наукова думка, 1988.
  58. Николаев В.Г. Энтеросгель. Киев: Богдана, 2010.
  59. Mikhailovsky S., Khajibaev A. Biodefence (NATO Science for Peace and Security Series A Chemistry and Biology), Advanced Matherial and Methods for healths protection. Springer, Netherlands, 2011.
  60. Shevchenko Y.N., Dushanin B.M., Yashinina N.I. New silicon compounds - porous organosilicon matrices for technology and medicine / Silicon for chemistry industry. Sandefjord; Norway, 1996. P. 114–166.
  61. Gun'ko V.M., Turon V.V., Zarko V. et al. Comparative characterization of polymethylsiloxane hydrogel and silylated fumed silica and silica gel // J. Colloid Interface Sci. 2007. Vol. 308. № 1. P. 142–156.
  62. Барбова А.И. Сорбция ротавирусов человека и животных Энтеросгелем // Мікробіологічний журнал. 1995. Т. 57. № 5. С. 52–55.
  63. Волохонский И.А., Самодумова И.М., Слиякова И.Б. Стрoение пористых полиметилсилоксанов – селективных поглотителей биомолекул из растворов // Стрoение и реакционная способность кремнийорганических соединений. Издательство Иркутского университета, 1985. С. 211–212.
  64. Гебеш В.В., Сухов Ю.А., Голуб А.П. Влияние препарата Энтеросгель на уровень провоспалительных цитокинов при лечении больных острыми кишечными инфекциями и корью // Клиническая иммунология. 2007. № 1 (6). С. 76–78.
  65. Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А. Проблема лечения ран. Экспериментальное обоснование местного применения препаратов на основе Энтеросгеля. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co.KG, Deutschland, 2012.
  66. Вышегуров Я.Х., Закирова Д.З., Расческов А.Ю., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как облигатный фактор патогенеза иридоциклитов и эндофтальмитов неясной этиологии. М.: Московские учебники, 2006.
  67. Геращенко И.И. Мембранотропные свойства наноразмерного кремнезема // Поверхность. 2009. Вып. 1 (16). С. 288–306.
  68. Маркелов Д.А., Ницак О.В., Геращенко И.И. Сравнительное изучение адсорбционной активности медицинских сорбентов // Химико-фармацевтический журнал. 2008. Т. 42. № 7. С. 30–33.
  69. Бардахівська К.І., Гуріна Н.М., Шаламай А.С., Ніколаєв В.Г. Поглинальна активність засобів детоксикації відносно деяких основних протитуберкульозних препаратів // Український пульмонологічний журнал. 2009. № 2. С. 70–72.
  70. Щербаков П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. № 4. С. 86–90.
  71. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях //

- Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 2. С. 35–39.
72. Дарагмех М.М. Антибактериальная, сорбционная и противовоспалительная активность комбинаций модифицированных декасаном сорбентов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2007. Т. 6. № 1. С. 22–25.
  73. Баймаков С.Р., Исмаилова М.Г., Ходжаева Ш. Ўткиричак тутилиши бўлган беморларни даволашда энтеросорбентларнинг самараси // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси Илмий-амалий фармацевтика журнали. 2016. № 3. С. 79–83.
  74. Флуер Ф.С., Кудрявцева А.В., Титарев С.И. и др. Средство для ингибирования продукции стафилококковых энтеротоксинов и удаления их из биологических субстратов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2017. № 3. С. 71–77.
  75. Сахно Л.А., Сарнацкая В.В., Масленный В.Н. и др. Сравнительная оценка способности энтеросорбентов различной природы связывать бактериальные эндотоксины // Доповіді Національної академії наук України. 2009. № 2. С. 168–172.
  76. Маев И.В. Отчет «Результаты исследования эффективности клинического применения препарата «Энтеросгель» у больных с патологией органов пищеварения на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии и основами питания МГСУ». М., 1999.
  77. Fedorova O., Fedulova E., Tutina O., Shumilova O. Diverticular disease: a fresh approach to a neglected disease. Guerzenich Congress Center Cologne, Germany, 2011. Abstr. P. 8.
  78. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Рудык А.В. Применение энтеросорбентов в лечении кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // Фарматека. 2015. № 10. С. 31–35.
  79. Осадчая О.И., Боярская А.М. Клиническая эффективность применения энтеросорбции для купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с неспецифическим язвенным колитом // Ліки України. 2009. № 6 (132). С. 87–89.
  80. Петухов А.Б., Лысиков Ю.А., Шаховская А.К. и др. Результаты использования препарата Энтеросгель для лечения заболеваний органов пищеварения, связанных с нарушением пищеварения и всасывания. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения. Методические рекомендации. МГМСУ, 1999.
  81. Лысиков Ю.А., Петухов А.Б., Смирнов К.А. Влияние энтеросорбента Энтеросгель на состояние слизистой оболочки желудка и тонкой кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000.
  82. Панкратов Ю.В. Эндоэкологическая реабилитация больных с синдромом раздраженного кишечника с использованием бальнеологических факторов Липецкого курорта: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2004.
  83. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В. и др. Научный отчет «Одноцентровое открытое проспективное контролируемое исследование эффективности и безопасности использования препарата Энтеросгель, назначаемого для лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи» (пострегистрационное исследование). СПб., 2014.
  84. Нахашова В.Е. Дисбаланс системного и мукозального антиэндотоксинового иммунитета у больных хроническим панкреатитом // Украинский медицинский альманах. 2008. Т. 11. № 5. С. 109–113.
  85. Измайлов Е.П., Богуславский Д.Г., Буханов И.П., Филимонов К.А. Заявка на изобретение № 2009116320/14 от 28.04.2009.
  86. Павлов А.И., Фади́на Ж.В., Буеверов А.О. Диарея неинфекционного генеза в многопрофильном стационаре: рандомизированное исследование // Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып. 16. Гастроэнтерология. № 2. С. 14–19.

### Endotoxiosis and the Intestinal Barrier Restoration as the Goal of Treatment of Diarrhea of Non-infectious Genesis in the Appointment of Enterosgel

A.I. Pavlov, DM<sup>1,2</sup>, A.V. Khovanov, PhD<sup>3</sup>, Zh.V. Fadina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.A. Vishnevsky 3<sup>rd</sup> Central Military Clinical Hospital

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production

<sup>3</sup> TNK SILMA, LLC

Contact person: Aleksandr Igorevich Pavlov, doctor-pavlov@mail.ru

*In clinical practice, non-infectious diseases often occur with diarrhea syndrome. In the pathogenesis of diarrhea, there are four main mechanisms: intestinal secretion, increased osmotic pressure in the intestinal cavity, intestinal exudation and impaired transit of intestinal contents, which occur in various combinations.*

*Damage to the gastrointestinal mucosa may accompany any of these types of diarrhea, which leads to a violation of its barrier function. This increases intestinal permeability and increases the risk of endotoxin aggression. This makes it important to use drugs that help restore the integrity of the enterogemetic barrier and prevent endotoxemia. The review presents the results of studies proving the feasibility and effectiveness of the use of enterosorbents, in particular polymethylsiloxane polyhydrate, in the treatment of non-infectious diarrhea.*

**Key words:** diarrhea, endotoxin, enterosorbents, polymethylsiloxane polyhydrate, Enterosgel