



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

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

<sup>3</sup> ООО «ТНК СИЛМА»

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Коррекция уровня эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени

А.И. Павлов, д.м.н.<sup>1,2</sup>, А.В. Хованов, к.м.н.<sup>3</sup>, А.К. Хаваншанов<sup>1</sup>, Ж.В. Фади́на<sup>1</sup>, А.Б. Шамес, д.м.н.<sup>1</sup>, А.А. Павлова<sup>4</sup>

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

Для цитирования: Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Коррекция уровня эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 46–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-46-49

*В ходе исследования изучали корреляцию между выраженностью печеночной энцефалопатии при алкогольной болезни печени (АБП) – алкогольном гепатите и алкогольном циррозе и концентрацией кишечного эндотоксина сыворотки крови, а также влиянием полиметилсилоксана полигидрата (ПМС ПГ) на уровень эндотоксина и выраженность печеночной энцефалопатии в комплексной терапии АБП. Полученные предварительные данные подтвердили наличие корреляции между уровнем эндотоксина и выраженностью клинической картины. У пациентов с алкогольным гепатитом и циррозом печени, получавших в комплексной терапии ПМС ПГ, уровень эндотоксина, определяемый с помощью ЛАЛ-теста, нормализовался в среднем быстрее, чем у пациентов, которые не принимали ПМС ПГ.*

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, эндотоксин, энтеросорбент

Последнее десятилетие в России на фоне общего снижения смертности от заболеваний алкогольной этиологии отмечается рост смертности от алкогольного цирроза печени [1–3]. Одновременно наблюдаются рост заболеваемости алкогольной болезнью печени в Азии и его снижение в Западной Европе [4, 5]. Учитывая особенности патогенеза алкогольной болезни, то есть взаимосвязь печени с кишечником (ось «кишечник – печень», англ. *the gut – liver axis*), исследователи ведут активный поиск новых методов лечения [6].

Регулярное употребление алкогольных напитков не только приводит к повышению проницаемости барьера кишечника, но и влияет на состав микрофлоры слизистой оболочки толстой кишки, способствуя росту грамотрицательной флоры в кишечнике. В свою очередь патогенная флора начинает синтезировать эндотоксин, который в избытке проникает в центральный кровоток посредством транслокации [7–11]. Повышение концентрации токсических веществ при патологии печени обусловлено формированием синдрома полиорганной недостаточ-

ности, при котором повреждаются системы детоксикации и регуляции гомеостаза. Развившийся эндотоксикоз поддерживает метаболические нарушения [12].

Исходя из сказанного, перспективным представляется подход к лечению, направленный на предотвращение избыточного поступления эндотоксина в сыворотку крови. Одним из наиболее изученных подходов считается использование современной энтеросорбции.

В предыдущем обзоре мы показали, что в многочисленных исследованиях помимо сорбционного действия *in vitro* в различных моделях острого и хронического гепатита *in vivo* Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат, ПМС ПГ) продемонстрировал протективное действие на слизистую оболочку кишечника и печень, что способствовало нормализации уровня эндотоксина в периферической крови [12, 13]. Эти данные послужили основанием для изучения в клинической практике корреляции между выраженностью печеночной энцефалопатии при алкогольной болезни печени (АБП) – алкогольном гепатите и алкогольном циррозе и концентрацией кишечного эндотоксина сыворотки крови, а также влияния ПМС ПГ на уровень эндотоксина и выраженность печеночной энцефалопатии в комплексной терапии АБП.



## Материал и методы

В исследовании приняли участие 96 пациентов обоего пола – 40 (41,7%) с гепатитом и 56 (58,3%) с циррозом печени алкогольной этиологии (72 мужчины (18 – с гепатитом, 54 – с циррозом печени), 24 женщины (6 – с гепатитом, 18 – с циррозом печени)). Средний возраст больных составил  $59,67 \pm 10,14$  года (с гепатитом –  $52,73 \pm 13,37$  года, с циррозом печени –  $62,13 \pm 7,54$  года). Имели место осложнения АБП: печеночная энцефалопатия различной стадии (от латентной до печеночной комы) – 96 (100%), асцит – 72 (75%), спленомегалия – 63 (65,6%), варикозное расширение вен пищевода – 51 (53,1%), гиперспленизм – 49 (51%), спонтанный бактериальный перитонит – 7 (7,3%), гепаторенальный синдром – 5 (5,2%) пациентов.

Диагностика гепатита и цирроза печени проводилась на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных, согласно стандартам оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим больным (у 23 пациентов цирротическая трансформация верифицирована гистологическим исследованием). Алкогольный генез заболевания подтвержден анамнестическими данными, в беседе с родственниками пациентов, а также результатами анкетирования с помощью современных опросников (AUDIT, анкета ПАС). Асцит и спленомегалия диагностированы при ультразвуковом исследовании, компьютерной и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, варикозное расширение вен пищевода – при фиброгастроуденоскопии.

Стадию печеночной энцефалопатии определяли по тесту на цифровую последовательность (нет энцефалопатии – менее 40 с; латентная энцефалопатия – 40–60 с; I, I–II стадии – 61–90 с; II стадия – 91–120 с; II–III стадии – 121–150 с; III стадия – более 150 с). При отсутствии сознания и реакции на сильные раздражители, коме устанавливалась IV стадия. Пациенты без печеночной энцефалопатии из исследования исключались.

Спонтанный бактериальный перитонит диагностирован у 7 (7,3%) пациентов на основании клинической симптоматики и исследования ас-

цитической жидкости (количество нейтрофилов в  $1 \text{ мм}^3$  более 250 и положительный/отрицательный результат посева).

Гепаторенальный синдром выявлен у 5 (5,2%) больных, согласно диагностическим критериям [14].

Случайным образом каждая из двух групп пациентов с АБП (гепатит и цирроз) была разделена на две подгруппы: в первой в комплексной терапии был предусмотрен ПМС ПГ в стандартной дозе 15 г три раза в день между приемами пищи, во второй (контрольной) ПМС ПГ не назначали. Таким образом, группа пациентов с гепатитом была разделена на две равные подгруппы (по 20 человек), а группа пациентов с циррозом печени – на подгруппы – основную (ПМС ПГ) ( $n=30$ ) и контрольную (без ПМС ПГ) ( $n=26$ ).

В ходе исследования изучали концентрацию эндотоксина сыворотки крови с применением ЛАЛ-теста. Наличие и степень печеночной энцефалопатии определяли с помощью стандартного теста связи чисел. Исследования выполнялись при поступлении пациента в стационар и выписке из него. При ухудшении состояния пациента проводились промежуточные исследования уровня эндотоксина. В результате установлена прямая корреляция между тяжестью печеночной энцефалопатии и уровнем эндотоксина. При этом концентрация эндотоксина при алкогольном гепатите была, как правило, выше, чем при циррозе печени.

У пациентов, получавших в составе терапии ПМС ПГ, определяли уровень кишечного эндотоксина с помощью ЛАЛ-теста, основанного на способности белкового лизата циркулирующих амебоцитов краба *Limulus polyphemus* сворачиваться (превращаться в гель) при инкубации с ЛПС (*Limulus Amebocyte Lysate*). В результате реакции эндотоксина и продуктов расщепления клеток крови мечехвостов-амебоцитов (лизата) прозрачная реакционная смесь мутнеет или образуется твердый гель, что и служит индикатором наличия эндотоксина. Реакция проста, и для ее реализации не требуется много времени, ответ может быть получен через 30–60 минут. Положительным результатом реакции для каждой повторности является наименьшая концентрация сывороточного эндо-

токсина с образованием фракталов. На основании этих данных рассчитывается среднее геометрическое значение чувствительности ЛАЛ-реактива. Результаты исследований были подвергнуты математической обработке методом вариационной статистики с вычислением средних величин, средних ошибок и достоверности их различия с помощью критерия Стьюдента с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США). Различия значений и корреляции считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследование продолжается. По предварительным данным, установлена прямая корреляция между тяжестью печеночной энцефалопатии и уровнем эндотоксина. При этом концентрация эндотоксина при алкогольном гепатите была, как правило, выше, чем при алкогольном циррозе печени (рис. 1). Вероятно, это объясняется корреляцией между активностью воспалительного процесса в печени, сопровождающегося некрозом печеночных клеток, и острым нарушением барьерной функции печени. Результаты более раннего клинического исследования продемонстрировали снижение уровня эндотоксина в периферической крови у пациентов с диареей неинфекционного генеза. Оказалось, что степень повышения уровня эндотоксина связана с выраженностью воспалительного процесса. Чем сильнее выражен воспалительный процесс, тем выше уровень эндотоксина в крови, соответственно заметнее снижение последнего на фоне энтеросорбции по сравнению с контролем [15].

Как известно, в патогенезе осложненного течения алкогольного поражения печени, включая развитие печеночной энцефалопатии, особое место отводится состоянию микробно-тканевого комплекса кишечника [16, 17]. Данный комплекс образуют микроколонии бактерий, продуцируемые ими экзополисахариды, другие элементы микробиоценоза (вирусы, простейшие), слизь, гликокаликсы, эпителиальные и стромальные клетки слизистой оболочки, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла, питающие ее сосуды,

гастроэнтерология

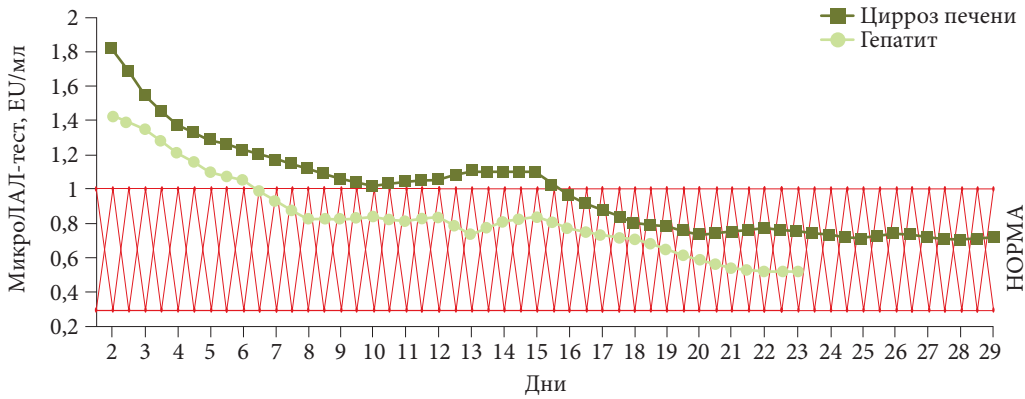


Рис. 1. Динамика уровня эндотоксина в сыворотке крови на фоне терапии у пациентов с гепатитом и циррозом печени (ЛАЛ-тест)

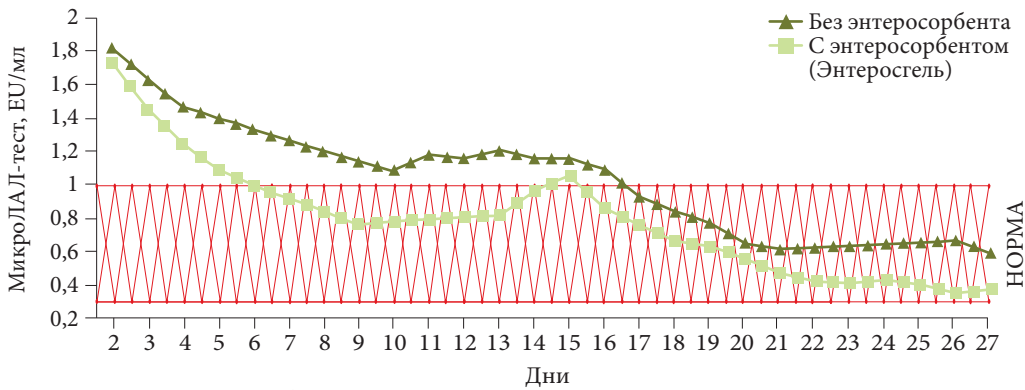


Рис. 2. Динамика уровня эндотоксина в сыворотке крови на фоне терапии у пациентов с гепатитом (ЛАЛ-тест)

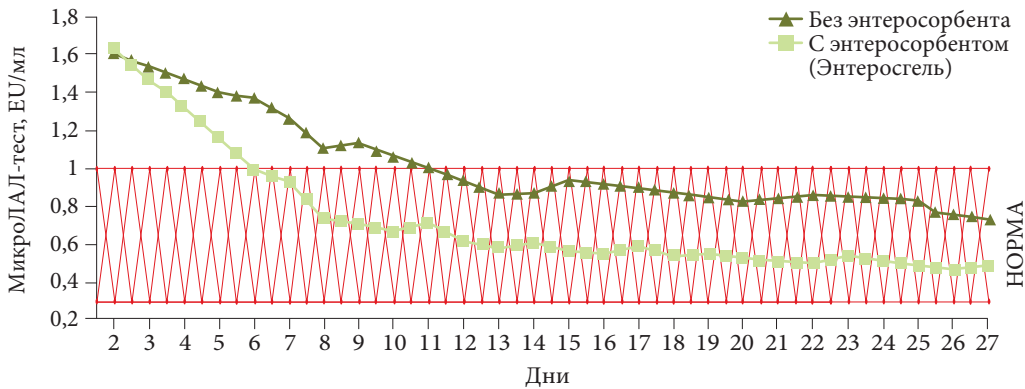


Рис. 3. Динамика уровня эндотоксина в сыворотке крови на фоне терапии у пациентов с циррозом печени (ЛАЛ-тест)

лимфоидные фолликулы, окончания сплетений энтеральной нервной системы [18–20].

На фоне применения ПМС ПГ при АБП (как алкогольный гепатит, так и алкогольный цирроз печени) концентрация эндотоксина снижается быстрее, чем в отсутствие энтеросорбента (рис. 2 и 3).

При алкогольном гепатите средняя концентрация эндотоксина при поступле-

нии в стационар составила 1,8 EU/мл в первой подгруппе и 1,75 EU/мл – во второй (контрольной) (рис. 2). При выписке из стационара уровень эндотоксина нормализовался у пациентов обеих подгрупп. При этом в первой подгруппе средний уровень эндотоксина составил 0,38 EU/мл, во второй (контрольной) – 0,6 EU/мл ( $p < 0,05$ ). При циррозе печени средняя концентрация эндотоксина при поступле-

нии в стационар составила 1,6 EU/мл в обеих подгруппах пациентов (рис. 3). При выписке из стационара уровень эндотоксина нормализовался у пациентов обеих подгрупп. При этом в первой подгруппе средний уровень эндотоксина достиг 0,50 EU/мл, во второй (контрольной) – 0,75 EU/мл ( $p < 0,05$ ).

Полученные предварительные данные подтвердили наличие корреляции между уровнем эндотоксина и клинической картиной: выраженность печеночной энцефалопатии уменьшалась в более короткие сроки.

## Выводы

На основании результатов исследования можно сделать предварительные выводы.

1. У пациентов с алкогольной болезнью печени уровень эндотоксина в периферической крови, определяемый с помощью ЛАЛ-теста, повышен. При этом у пациентов с алкогольным гепатитом повышение более значительное, чем у больных алкогольным циррозом печени.

2. У пациентов с алкогольным гепатитом, получавшим в комплексной терапии ПМС ПГ, уровень эндотоксина, определяемый с помощью ЛАЛ-теста, нормализовался в среднем быстрее, чем в контрольной подгруппе, пациенты которой не получали энтеросорбент (на 6-й и 17-й дни соответственно). При выписке из стационара уровень эндотоксина нормализовался у пациентов обеих подгрупп. При этом в подгруппе энтеросорбента средний уровень эндотоксина достоверно отличался от такового в контрольной подгруппе – 0,38 и 0,6 EU/мл соответственно.

3. У пациентов с алкогольным циррозом печени, получавших в комплексной терапии ПМС ПГ, уровень эндотоксина, определяемый с помощью ЛАЛ-теста, нормализовался в среднем быстрее, чем в контрольной подгруппе, пациенты которой не получали энтеросорбент (на 6-й и 11-й дни соответственно). При выписке из стационара уровень эндотоксина нормализовался у пациентов обеих подгрупп. При этом в подгруппе энтеросорбента средний уровень эндотоксина достоверно отличался от такового в контрольной подгруппе – 0,50 и 0,75 EU/мл соответственно. ●



## Литература

1. Семенова В.Г., Сабгайда Т.П., Михайлов А.Ю. и др. Смертность населения России от причин алкогольной этиологии в 2000-е годы // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 1 (59). С. 3.
2. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др. Алкогольная болезнь печени. М.: ООО «ЛЮКС ПРИНТ», 2008.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 2. P. 406–460.
4. Liangpunsakul S., Haber P., McCaughan G. Alcoholic liver disease in Asia, Europe, and North America // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 8. P. 1786–1797.
5. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // J. Hepatol. 2013. Vol. 58. № 3. P. 593–608.
6. Wiest R., Albillos A., Trauner M. et al. Corrigendum to 'Targeting the gut-liver axis in liver disease' [J Hepatol 67 (2017) 1084–1103] // J. Hepatol. 2018. Vol. 68. № 6. P. 1336.
7. Kirpich I.A., Feng W., Wang Y. et al. Ethanol and dietary unsaturated fat (corn oil/linoleic acid enriched) cause intestinal inflammation and impaired intestinal barrier defense in mice chronically fed alcohol // Alcohol. 2013. Vol. 47. № 3. P. 257–264.
8. Malaguarnera G., Giordano M., Nunnari G. et al. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 44. P. 16639–16648.
9. Mutlu E., Keshavarzian A., Engen P. et al. Intestinal dysbiosis: a possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2009. Vol. 33. № 10. P. 1836–1846.
10. Szabo G., Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 11. P. 1321–1329.
11. Xie G., Zhong W., Zheng X. et al. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites // J. Proteome Res. 2013. Vol. 12. № 7. P. 3297–3306.
12. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншианов А.К. и др. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 36–41.
13. Howell C.A., Mikhailovsky S.V., Markaryan E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. № 1. P. 5629.
14. Salerno F., Gerbes A., Ginès P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // Gut. 2007. Vol. 56. № 9. P. 1310–1318.
15. Павлов А.И., Хованов А.В., Хованшианов А.К. и др. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 32–38.
16. Шульпекова Ю.О. Кишечный микробиом как особый орган // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 6. С. 82–88.
17. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The human gut microbiome in health and disease // Integr. Med. (Encinitas). 2014. Vol. 13. № 6. P. 17–22.
18. Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. СПб., 2003.
19. Ткаченко Е.И. Парадигма дисбиоза в современной гастроэнтерологии. Роль микробиоты в лечении и профилактике заболеваний в XXI веке // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 5 (105). С. 4–8.
20. Уголев А.М., Ивашкин В.Т. Теория универсальных функциональных блоков и фундаментальные биомедицинские проблемы // Клиническая медицина. 1992. № 2. С. 8–14.

## Endotoxin Level Correction in Patients with Alcoholic Liver Disease

A.I. Pavlov, MD, PhD<sup>1,2</sup>, A.V. Khovanov, PhD<sup>3</sup>, A.K. Khavanshanov<sup>1</sup>, Zh.V. Fadina<sup>1</sup>, A.B. Shames, MD, PhD<sup>1</sup>, A.A. Pavlova<sup>4</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

*The study examined the correlation between the severity of hepatic encephalopathy in alcoholic liver disease (ALD) – alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis – and the concentration of intestinal serum endotoxin, as well as the effect of polymethylsiloxane polyhydrate (PMS PH) on the level of endotoxin and the severity of hepatic encephalopathy in the treatment of ALD. The obtained preliminary data confirmed the correlation between the level of endotoxin and the severity of the clinical picture. In patients with alcoholic hepatitis and cirrhosis of the liver, receiving PMS PH in the complex therapy, the level of endotoxin, determined by the LAL-test, was normalized on average faster than in patients who did not take PMS PH.*

**Key words:** alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, endotoxin, enterosorbent

гастроэнтерология