



<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»

# Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее

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. Фадина<sup>1</sup>, А.Б. Шамес, д.м.н.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-32-38

*В клинической практике часто встречаются неинфекционные заболевания, протекающие с диарейным синдромом. Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта приводит к нарушению ее барьерной функции. При этом повышается интестинальная проницаемость и возрастает риск развития эндотоксиновой агрессии. Это делает актуальным применение препаратов, способствующих восстановлению целостности энтерогематического барьера и препятствующих эндотоксемии. Уровень эндотоксемии также зависит от повышения продукции эндотоксина в кишечнике и недостаточной барьерной функции печени. Концентрация эндотоксина в сыворотке может служить диагностическим маркером для определения характера диарейного синдрома, фактором прогноза тяжести и длительности заболевания, а также эффективности проводимой терапии. В обзоре представлены результаты исследований, подтверждающие целесообразность применения и эффективность энтеросорбентов, в частности полиметилсилоксана полигидрата, в комплексной терапии неинфекционной диареи.*

**Ключевые слова:** энтеросорбция, неинфекционная диарея, эндотоксины

**П**овышенный интерес исследователей к эндотоксину (ЭТ) грамотрицательных бактерий, или липополисахариду (ЛПС), обусловлен не только его уникальной структурой и широким разнообразием биологических эффектов. Вызывая активацию лейкоцитов и макрофагов, ЭТ стимулирует продукцию эндогенного пирогена. При этом

для развития приступа лихорадки достаточно присутствия в инфузионном растворе бактериальных ЭТ в концентрации 1 нг/мл. Кроме того, происходит активация миелопоэза, системы комплемента, фактора некроза опухоли, антагонистов глюкокортикостероидов, интерферона, интерлейкинов и других медиаторов, синтеза острофазовых белков. Наблюдается

также поликлональная активация В-клеток [1].

Рост уровня ЭТ в крови может быть обусловлен как повышением его продукции в кишечнике, так и увеличением проницаемости энтерогематического барьера. Так, I. Vjarnason (1987) отмечал, что по меньшей мере энтеропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными средствами, и болезнь Крона – две ситуации, которые действительно соответствуют современным представлениям о патофизиологии повышения проницаемости энтерогематического барьера. При этом степень повышения такой проницаемости, по-видимому, соответствует остроте заболевания и степени тяжести. Эндотоксикоз поддерживает метаболические нарушения, что способствует формированию порочного круга воспаления [2].

Непременное условие возникновения системной эндотоксинеми – недостаточность барьерной функции печени. К факторам риска развития системной эндотоксинеми относятся избыточная гибель кишечной микрофлоры (антибактериальная терапия, дисбактериоз), повышение проницаемости кишечного барьера (шок, дисбактериоз), замедление портального кровотока (застойная сердечная недостаточность, шок, портальная



гипертензия любой другой этиологии), болезни печени (цирроз, гепатит) и любые патологические процессы, сопровождающиеся шунтированием портального кровотока (шок, портальная гипертензия любой этиологии) и угнетением функциональной активности системы фиксированных макрофагов печени (шок, острый деструктивный панкреатит, общий наркоз, сахарный диабет и др.) [3].

Синдром эндотоксиновой агрессии сопутствует различным заболеваниям, а следовательно, по своему происхождению является многофакторным и развивается при накоплении ЭТ. Заболевания, которые сопровождаются нарушением кишечного барьера, могут быть самыми разнообразными и протекать как с изолированным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и вне пищеварительной системы. Нарушением энтерогематического барьера сопровождаются язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника (СРК), инфекционные заболевания, а также хронический запор [4].

А.А. Камалова выявила достоверно высокие уровни ЭТ в сыворотке крови детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и воспалительными заболеваниями желчного пузыря – хроническим холециститом и желчнокаменной болезнью [5].

Предполагается, что эндотоксинемия участвует в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (язвенный колит, болезнь Крона), колоректального рака и рака молочной железы, заболеваний дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит), аллергии и даже нервно-психических расстройств. В последние годы интерес к применению ЛАЛ-теста в клинической практике возрос. Уровень ЭТ в целях диагностики при различных патологических процессах определяют редко, несмотря на то что выявление ЭТ в крови внесено в номенклатуру медицинских услуг под кодом А09.05.107. Ус-

луга «Исследование эндотоксина в крови» включена в стандарты медицинской помощи [6].

Воздействовать на уровень ЭТ в крови можно по-разному. Однако наиболее изученной считается энтеральная детоксикация с помощью современных энтеросорбентов. Энтеросорбенты эффективно связывают и выводят из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки, а также используются в лечебных и профилактических целях [7, 8]. Современные энтеросорбенты, которые представлены, в частности, полиметилсилоксана полигидратом (ПМСПП), имеют относительно высокую молекулярную массу и 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.

Механизм лечебного действия энтеросорбентов связан с прямым и опосредованным эффектом [9]. Прямое действие сводится к извлечению, фиксации и выведению из ЖКТ бактериальных токсинов, поглощению эндогенных продуктов секрети и гидролиза, биологически активных веществ (нейропептидов, простагландинов, серотонина, гистамина), сорбции патогенных, условно патогенных микроорганизмов, вирусов, связыванию газов [10, 11]. Благодаря опосредованному эффекту поддерживается нормальный микробиоценоз кишечника, что улучшает пищеварение и обеспечивает высокую метаболическую активность энтероцитов [12]. Такие частицы размером менее микрометра свободно проникают из кишечника через энтерогематический барьер и попадают в кровь и другие среды организма [13].

ПМСПП является кремнийорганическим полимером, поровое пространство которого заполнено водой. Пористая структура ПМСПП образована микрогранулами. На поверхности раздела фаз, то есть на поверхности микроглобул ПМСПП, присутствуют

метильные группы (гидрофобные) и гидроксильные радикалы (гидрофильные). Количество гидрофобных групп превышает число гидрофильных, что в принципе и определяет гидрофобные свойства сорбента [14–17]. Частицы ПМСПП 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 ПМСПП характеризуются высокой вязкостью [18]. Частицы ПМСПП повышенной вязкости покрывают участки слизистой оболочки и защищают ее от повреждающего воздействия токсинов бактерий и различных активных химических соединений, например деконъюгатов солей желчных кислот, повреждающих слизистую оболочку ЖКТ. Поглощительный и защитный эффекты ПМСПП обусловлены его физико-химическими свойствами. Пористая структура гелеобразующей матрицы определяет поглощительную способность по механизму молекулярной адсорбции и позволяет адсорбировать преимущественно среднемолекулярные токсические вещества и метаболиты (в частности, билирубин, продукты распада белков) [15, 19–21]. Благодаря гелеобразной консистенции ПМСПП поглощает высокомолекулярные токсические вещества по механизму соосаждения в геле (бактериальные токсины) и проявляет защитные свойства. ПМСПП характеризуется выраженной способностью поглощать молекулы ЛПС. Суточная доза ПМСПП связывает 410 мг ЛПС [14]. Сказанное объясняет интерес к полимерным кишечным адсорбентам с относительно высокой молекулярной массой.

Следует отметить, что многие хронические заболевания затрагивают кишечник и сопровождаются диарейным синдромом. Современные энтеросорбенты продемонстрировали эффективность в нормализации уровня ЭТ крови на животных моделях.

частотные методы

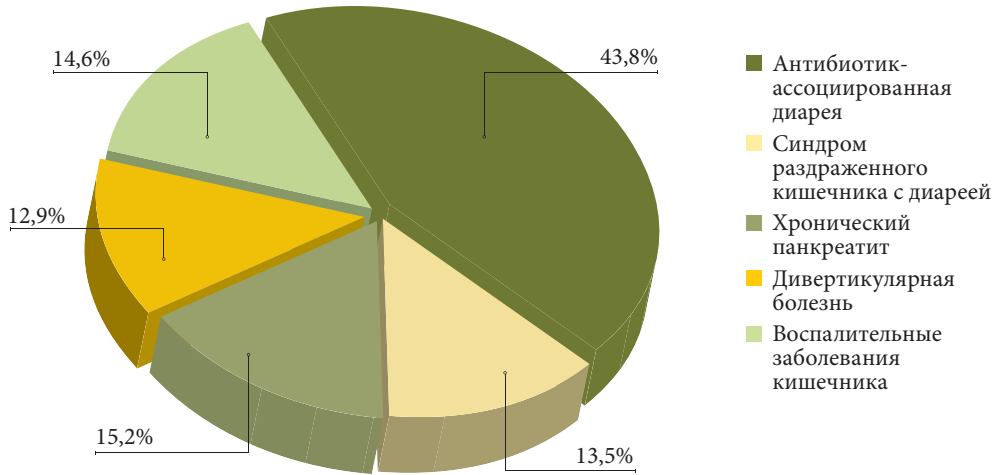


Рис. 1. Структура заболеваний, протекавших с синдромом диареи

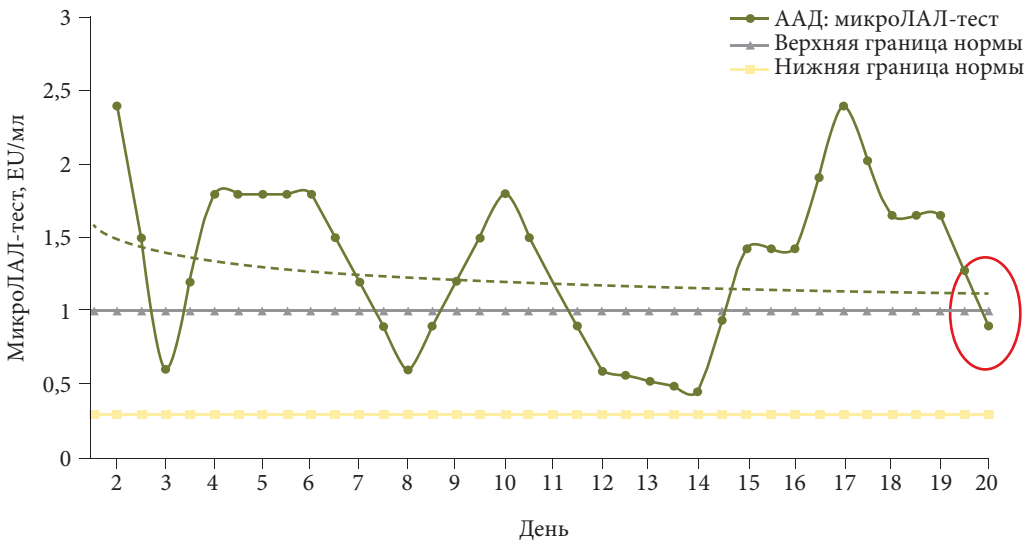


Рис. 2. МикроЛАЛ-тест при ААД

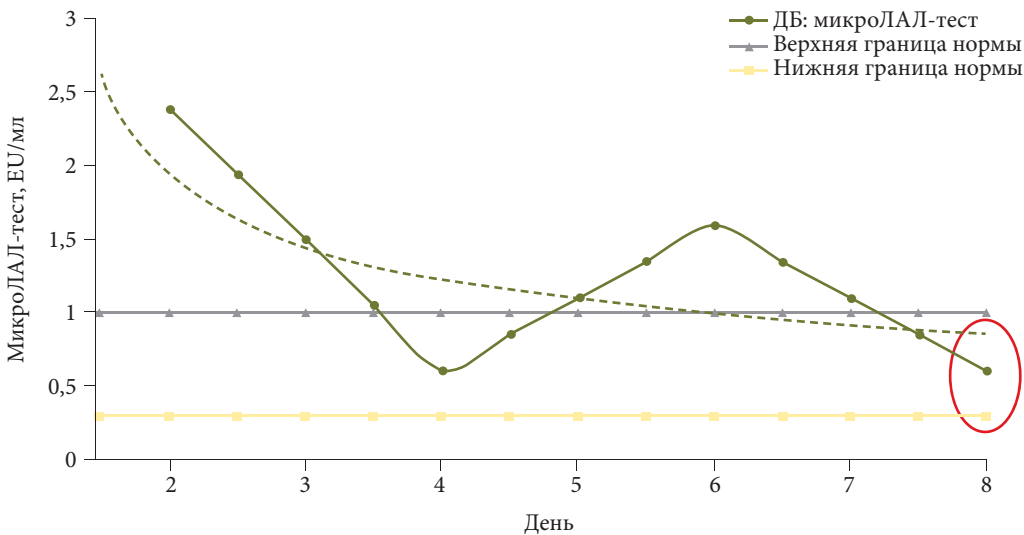


Рис. 3. МикроЛАЛ-тест при ДБ

Так, показано статистически достоверное сокращение продолжительности лечения диареи неинфекционного генеза на фоне современной энтеросорбционной терапии [22]. В то же время следует признать целесообразным изучение возможностей современной энтеросорбции в коррекции уровня эндотоксинемии как патогенетическое обоснование терапии у пациентов с неинфекционной диареей.

## Материал и методы

В многопрофильном стационаре в 2017–2018 гг. нами изучалась концентрация ЭТ в сыворотке пациентов с диарейным синдромом неинфекционного генеза различной этиологии: СРК с диареей (СРК-Д), хроническим панкреатитом (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью, дивертикулярной болезнью (ДБ) толстой кишки, антибиотик-ассоциированной диареей (ААД), ВЗК, в частности язвенным колитом (рис. 1).

## Характеристика пациентов

В исследовании участвовал 171 пациент (64,5% мужчин, 35,5% женщин). У 23 (13,5%) пациентов диагностирован СРК-Д, у 22 (12,9%) – ДБ толстой кишки, у 25 (14,6%) – ВЗК, в частности язвенный колит, у 26 (15,2%) – обострение ХП, протекавшего с внешнесекреторной недостаточностью и синдромом мальабсорбции. Наибольший процент (43,8%) составили пациенты с ААД различной степени тяжести (n = 75). Преобладали мужчины (64,5%). Ведущей нозологией являлась ААД (51,6%): 81,2% мужчин (средний возраст – 62,7 года), 18,8% женщин (средний возраст – 59,8 года). СРК-Д и ВЗК (язвенный колит) встречались в 12,9% случаев. СРК-Д преобладал у женщин – 75% (средний возраст женщин – 59,3 года, мужчин – 36,5 года), язвенный колит – у мужчин – 75% (средний возраст мужчин – 47,2 года, женщин – 35,3 года). ДБ и ХП диагностированы с одинаковой частотой – 9,7%. При этом и ДБ, и ХП чаще регистрировались у женщин – 66,6% (средний возраст женщин с ДБ – 79



лет, мужчин – 78 лет, средний возраст женщин с ХП – 70,5 года, мужчин – 65 лет).

Все пациенты получали терапию основного заболевания, согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по соответствующей нозологии. Лечение ВЗК проводилось на основании рекомендаций Европейского общества колопроктологов и Европейской организации по изучению болезни Крона и колитов и клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Пациенты случайным образом были разделены на три группы. 60 пациентам первой группы в комплексной терапии назначали ПМСПГ дробно по 15 г три раза в день в суточной дозе 45 г/сут. 56 пациентов второй группы дополнительно к базовой терапии получали диоктаэдрический смектит 3,76 г три пакетика в сутки. Оба препарата назначались в промежутке между приемом пищи и других препаратов. 55 пациентов третьей группы сорбенты не получали.

В ходе исследования оценивали влияние энтеросорбентов на частоту стула и длительность стационарного лечения, сравнивали эффективность ПМСПГ и диоктаэдрического смектита. Кроме того, изучалось наличие корреляции уровня ЭТ сыворотки с патогенезом (воспалительный, дисфункциональный) диарейного синдрома и тяжестью заболевания. Сыворотка пациентов была исследована на содержание ЭТ с помощью ЛАЛ-теста, основанного на способности белкового лизата циркулирующих амебоцитов краба *Limulus polyphethus* сворачиваться (превращаться в гель) при инкубации с липополисахаридами (*Limulus Amebocyte Lysate*). Чувствительность способа менее 100 нг ЛПС в 1 мл анализируемой пробы. Концентрацию ЭТ оценивали при поступлении в стационар (на вторые-третьи сутки) и в динамике в процессе терапии. Интервал определяли в зависимости от но-

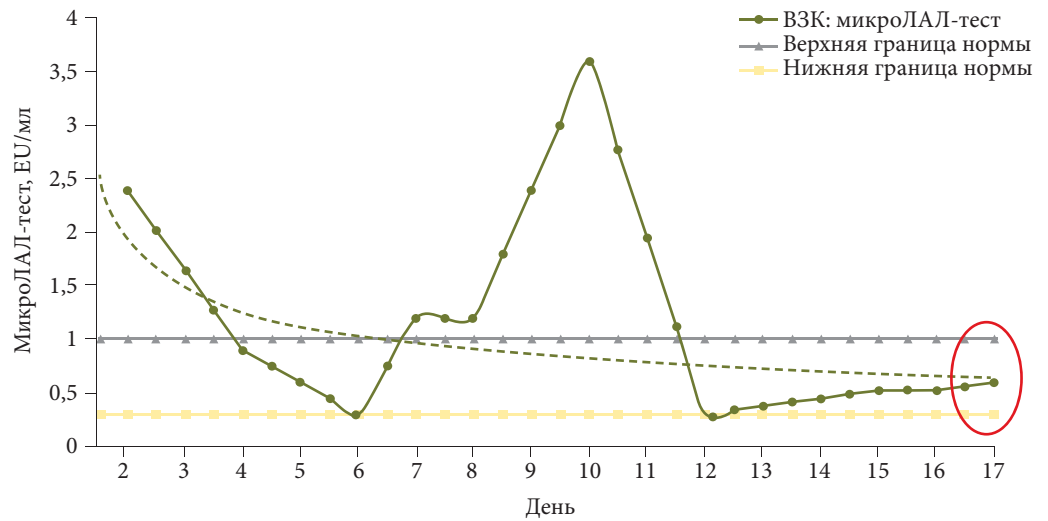


Рис. 4. МикроЛАЛ-тест при ВЗК

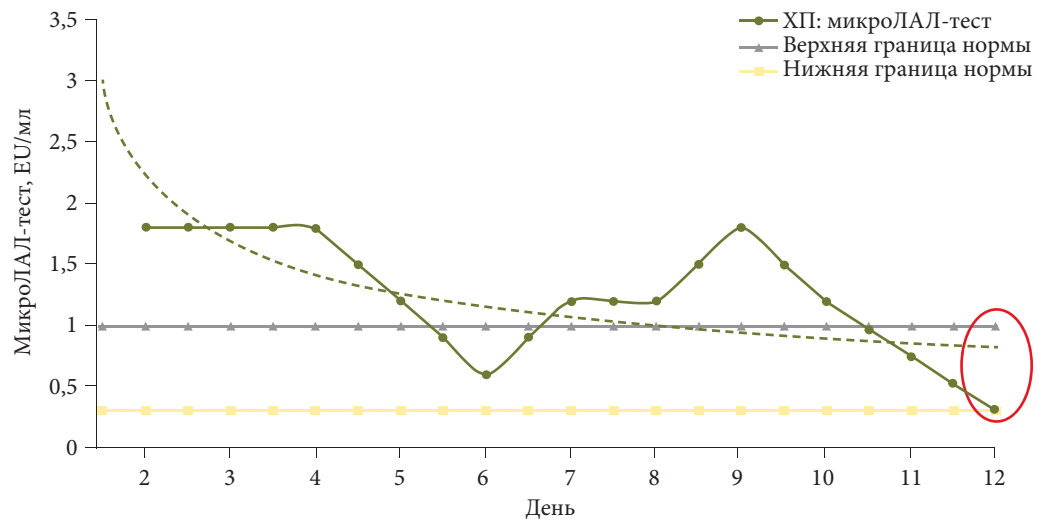


Рис. 5. МикроЛАЛ-тест при ХП

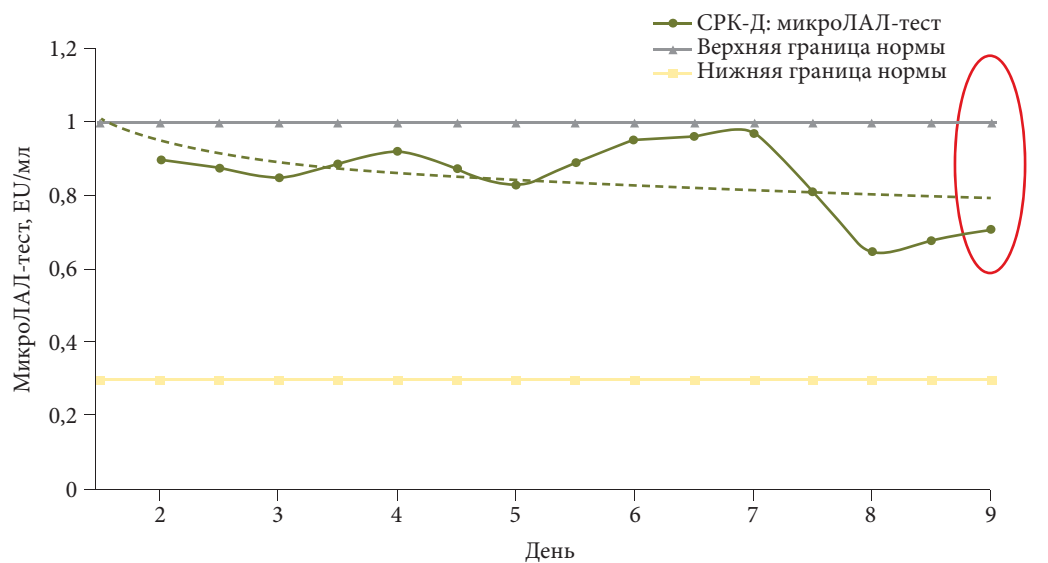


Рис. 6. МикроЛАЛ-тест при СРК-Д

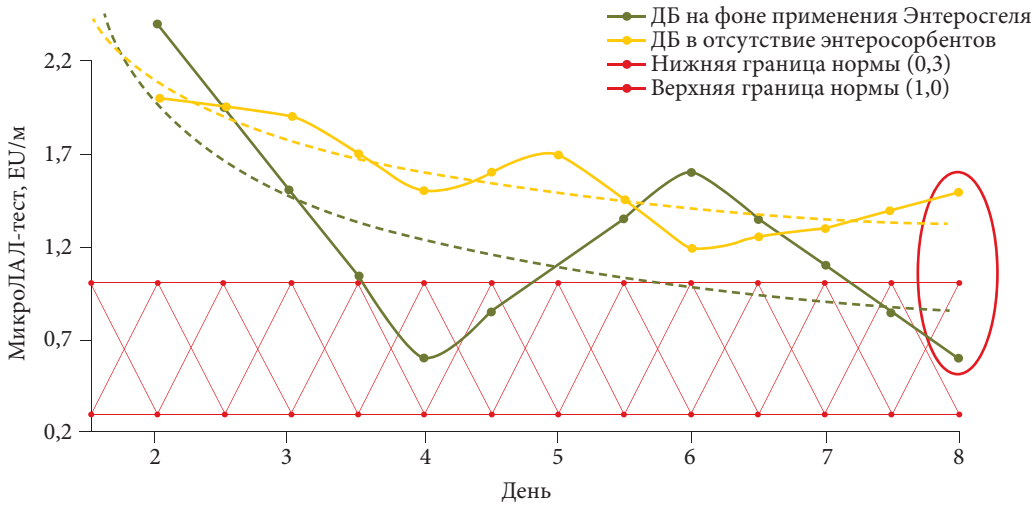


Рис. 7. МикроЛАЛ-тест: ДБ-2

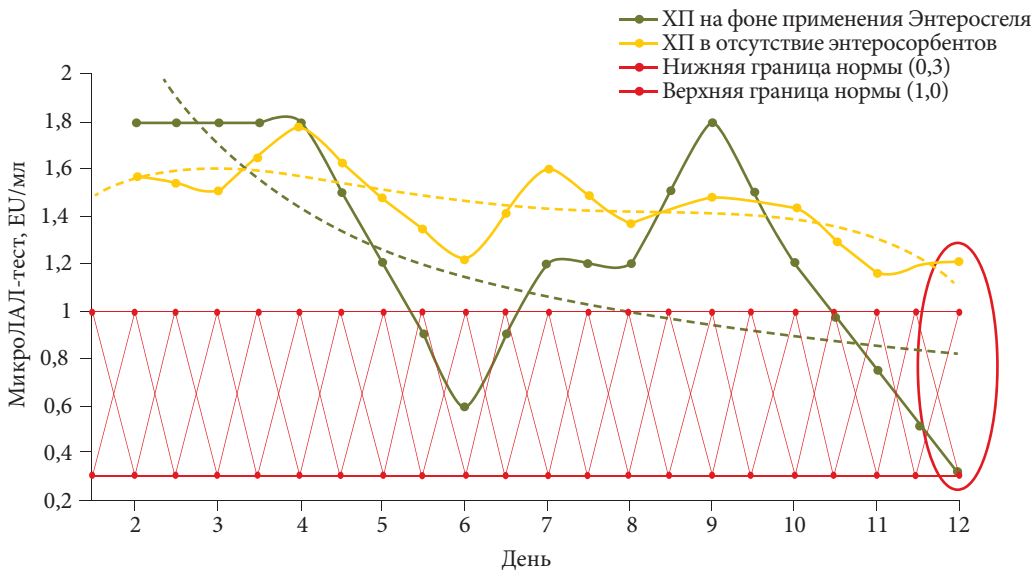


Рис. 8. МикроЛАЛ-тест: XI-2

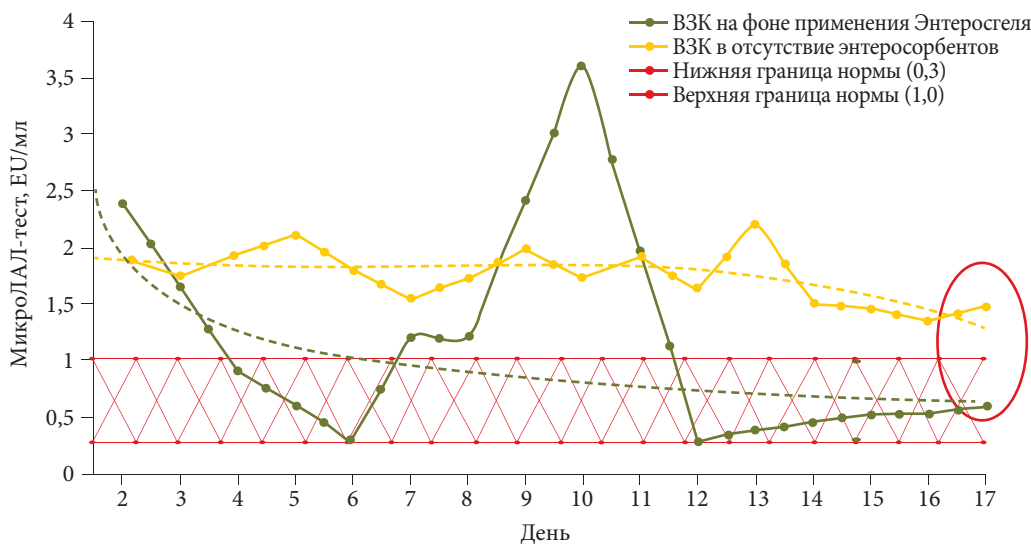


Рис. 9. МикроЛАЛ-тест: VZK-2

зологии и клинической картины. При ВЗК второй забор крови осуществлялся на 15–17-е сутки, при ДБ – на 6–8-е, при ХП – на 8–10-е, при СРК-Д – на 8–9-е, при ААД – на 10–13-е сутки. Некоторым пациентам с сохранявшимся диарейным синдромом забор крови выполняли трехкратно, последний раз – при нормализации стула, как правило на 18–20-е сутки. Клинически значимым считался уровень эндотоксинемии, который отражался в превышенных показателях ЛАЛ-теста. Референсные значения составили 0,3.

## Результаты и обсуждение

При ААД уровень ЭТ был повышен в начале заболевания и, несмотря на некоторое снижение, оставался повышенным к концу лечения через две недели на фоне положительной клинической динамики в виде купирования диареи или урежения частоты стула (рис. 2).

Эндотоксинемия (превышение нормы эндотоксина, определяемого с помощью ЛАЛ-теста) выявлена при ВЗК, ДБ, ХП (рис. 3–5). По мере купирования симптомов обострения основного заболевания эндотоксинемия разрешилась, уровень ЭТ (ЛАЛ-тест) вернулся к нормальным показателям в течение двух недель.

При СРК-Д (рис. 6), несмотря на частый стул, исходный уровень ЭТ был нормальным, к концу терапии несколько снизился. Корреляции между частотой стула и выраженностью эндотоксинемии при ЛАЛ-тестировании при поступлении пациентов в стационар не установлено ни при одной из исследуемых нозологий.

Таким образом, при воспалительных заболеваниях ЖКТ неинфекционного генеза в стадии обострения или при остром течении имеет место избыточная эндотоксинемия. В то же время при функциональных расстройствах кишечника таковой не наблюдается. При этом ААД сопровождается пролонгацией эндотоксикоза даже после купирования диарейного синдрома.

В результате проведенного лечения с применением ПМСПГ



удалось в более короткий срок добиться урежения стула независимо от генеза диареи: при ААД – на 13-е сутки (без энтеросорбентов – на 17-е), при ДБ – на 12–13-е (без энтеросорбентов – на 16-е), при ХП – на 9–10-е сутки (без энтеросорбентов – на 12-е сутки). Наилучший эффект достигнут при СРК-Д: на 9-е сутки лечения с применением ПМСПГ удалось практически нормализовать стул (в отсутствие энтеросорбентов сокращение частоты стула до одного-двух раз в день отмечалось на 14-е сутки). При лечении пациентов с ВЗК не установлено достоверной разницы в продолжительности диареи в группах с энтеросорбентом и без такового.

У пациентов с диареей, получавших комплексную терапию с использованием ПМСПГ, уровень ЭТ в крови снижался быстрее, чем у пациентов, не принимавших ПМСПГ (рис. 7–9). У больных ДБ, ХП и ВЗК уровень ЭТ в сыворотке крови нормализовался быстрее, чем у пациентов контрольной группы, что совпало по времени с клиническим излечением. При СРК-Д уровень ЭТ не превышал нормальных значений. При динамическом наблюдении в группе ПМСПГ также наблюдалось некоторое снижение ЭТ (рис. 10). У больных ААД нормализации повышенного уровня эндотоксина в сыворотке крови, несмотря на некоторое снижение, не зарегистрировано (рис. 11).

### Выводы

При воспалительных заболеваниях ЖКТ неинфекционного генеза имеет место повышенный уровень ЭТ, который нормализуется по мере купирования диарейного синдрома. В то же время при функциональных расстройствах кишечника значительного повышения уровня ЭТ не наблюдается. Уровень ЭТ в сыворотке крови при различных неинфекционных заболеваниях, сопровождающихся диарейным синдромом, зависит от активности воспаления, что позволяет использовать определение концентрации ЭТ сыворотки в динамике для оценки эффективности



Рис. 10. МикроЛАЛ-тест: СРК-Д-2



Рис. 11. МикроЛАЛ-тест: ААД-2

и коррекции проводимой терапии. Эффективность ПМСПГ при различных неинфекционных заболеваниях, сопровождающихся диарейным синдромом, может объясняться способностью ПМСПГ снижать повышенный уровень ЭТ в сыворотке крови до нормальных значений. Вероятно, снижение концентрации ЭТ – один из механизмов воздействия ПМСПГ

на течение воспалительных заболеваний ЖКТ неинфекционного генеза.

Определение ЭТ с помощью ЛАЛ-теста служит прогностическим маркером тяжести и длительности заболевания, а также позволяет провести дифференциальную диагностику функциональных и органических заболеваний ЖКТ. ☉



## Литература

1. 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.
2. Vjarnason I. Intestinal permeability // Gut. 1994. Vol. 35. Suppl. 1. P. S18–22.
3. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 4. С. 154–165.
4. Карпунин О.Ю., Шакуров А.Ф., Копорулина М.О. Уровень эндотоксина как критерий оценки тяжести хронического запора и эффективности его лечения // Практическая медицина. 2014. № 5 (81). С. 58–61.
5. Камалова А.А. Состояние микроэкологии желудочно-кишечного тракта у детей с хронической гастродуоденальной патологией: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Казань, 2011.
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (зарегистрирован в Минюсте России от 24.01.2012 № 23010).
7. Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б. Применение энтеросорбентов в медицинской практике // Провизор. 2008. № 13. С. 45–49.
8. Козинец Г.П., Боярская А.М., Осадчая О.И., Пасечко Н.В. Энтеросорбция при ожоговой болезни. Киев: Богдана, 2009.
9. Беляков Н.А. Альтернативная медицина. СПб. – Архангельск: Северо-Западное книжное издательство, 1994.
10. 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.
11. 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.
12. Беляева О.А., Семенов В.Г. Энтеросорбция в комплексной терапии заболеваний печени // Мистецтво лікування. 2005. № 7 (23).
13. 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.
14. Николаев В.Г. Энтеросгель. Киев: Богдана, 2010.
15. Слиякова И.Б., Денисова Т.И. Кремнийорганические адсорбенты: получение, свойства, применение. Киев: Наукова думка, 1988.
16. Mikhalovsky S., Khajibaev A. Biodefence. Advanced material and methods for health protection // NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. 2011.
17. 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.
18. Gun'ko V.M., Turov 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.
19. Барбова А.И. Сорбция ротавирусов человека и животных Энтероселем // Мікробіологічний журнал. 1995. Т. 57. № 5. С. 52–55.
20. 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.
21. 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.
22. Павлов А.И., Хованов А.В., Фадинова Ж.В. Борьба с эндотоксемией и восстановление кишечного барьера как цели назначения Энтеросгеля при диарее неинфекционного генеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. № 2. С. 54–62.

## Modern Enterosorption in the Correction of Endotoxin Levels in Non-Infectious Diarrhea

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><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 I. Pavlov, doctor-pavlov@mail.ru

*In clinical practice non-infectious diseases occurring with diarrheal syndrome are often found. Damage to the gastrointestinal mucosa leads to a violation of its barrier function. At the same time, intestinal permeability increases and the risk of developing endotoxin aggression increases. This makes it relevant to use drugs that help restore the integrity of the enterohematological barrier and prevent endotoxemia. The level of endotoxemia also depends on an increase in the production of endotoxin in the intestine and insufficient barrier function of the liver. The concentration of endotoxin in serum can be a diagnostic marker for determining the nature of diarrhea syndrome, a factor in predicting the severity and duration of the disease, as well as the effectiveness of the therapy. The review presents the results of studies proving the feasibility and effectiveness of the use of enterosorbents, in particular polymethylsiloxane polyhydrate, in the complex treatment of non-infectious diarrhea.*

**Key words:** enterosorption, non-infectious diarrhea, endotoxins

# Энтеросгель энтеросорбент №1\* при отравлении, похмелье, аллергии

\* по данным розничного аудита DSM Group, 2013

