УДК 612.332.7–02:616.36–002:616.363

ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ И СИНДРОМОМ ПЕРЕКРЕСТА

Акберова Д. Р.[1], Кошкин С. А.[2], Одинцова А. Х.[3], Абдулганиева Д. И.[1]
[1] ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
[2] ФГАОУ ВО КФУ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
[3] ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»

ASSESSMENT OF THE INTESTINAL PERMEABILITY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS AND OVERLAP SYNDROME

Akberova D. R.[1], Koshkin S. A.[2], Odintsova A. H.[3], Abdulganieva D. I.[1]
[1] Kazan State Medical University
[2] Kazan (Volga region) Federal University
[3] Republican Clinical Hospital

Акберова Диляра Рашатовна
Akberova Dilyara R.
dile4ek@mail.ru

Акберова Диляра Рашатовна — очный аспирант кафедры госпитальной терапии
Кошкин Сергей Алексеевич — инженер отдела доклинических исследований Научно-образовательного центра фармацевтики
Абдулганиева Диана Ильдаровна — д.м.н., завед. кафедрой госпитальной терапии
Одинцова Альфия Харисовна — к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии

Резюме

В статье проведена комплексная оценка кишечной проницаемости у пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и синдромом перекреста (СП). В исследование проспективно было включено 82 человек: 26 пациентов с АИГ, 26 — с СП и 30 здоровых добровольцев. Всем включенным в исследование проводился тройной сахарный тест. Выявлено повышение тонкокишечной проницаемости у пациентов с АИГ 0,11 [0,075; 0,18] ($p<0,001$) и СП — 0,2 [0,088; 0,3] ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля 0,013 [0,01; 0,025]. У пациентов на стадии цирроза печени, с наличием синдрома портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности были установлены более выраженные изменения кишечной проницаемости в виде повышения проницаемости тонкой и толстой кишки.

Ключевые слова: кишечная проницаемость, аутоиммунный гепатит, синдром перекреста, отношение лактулоза/маннитол, сукралоза, тройной сахарный тест

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 44–47

Summary

The article presented complex assessment of intestinal permeability in patients with autoimmune hepatitis (AIH) and overlap syndrome (OS). The study included 82 people: 26 patients with AIH, 26 — with OS and 30 healthy controls. All included into the study underwent a triple sugar test. There was increasing of small intestinal permeability in patients with AIH 0,11 [0,075; 0,18] ($p<0,001$) and OS 0,2 [0,088; 0,3] ($p<0,001$), comparing with control group 0,013 [0,01; 0,025]. In patients with cirrhosis, portal hypertension and liver failure intestinal permeability changes were more prominent — increasing small bowel and colonic permeability.

Key words: intestinal permeability, autoimmune hepatitis, overlap syndrome, lactulose/mannitol ratio, sucralose, triple sugar test

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 44–47

Введение

Аутоиммунные заболевания печени, к которым относится аутоиммунный гепатит (АИГ) и синдром перекреста (СП) являются хроническими паренхиматозными заболеваниями печени с наименее ясным патогенезом и крайне вариабельными вариантами течения [1,2]. В настоящее время активно изучается вопрос о пусковых механизмах развития аутоиммунных заболеваний печени, особенностях прогрессирования, возможностях эффективной терапии [3].

Иммуно-воспалительные заболевания в настоящее время рассматриваются, как заболевания, тесно ассоциированные с изменением кишечного микробиома [4]. Состояние кишечной проницаемости (КП) является одними из факторов, тесно вовлеченных во взаимосвязь «кишечник-печень» [5]. КП изучалась у пациентов с алкогольным, вирусным поражением печени, единичные работы при неалкогольной болезни печени [6].

Целью нашего исследования являлась оценка кишечной проницаемости тройным сахарным тестом у пациентов с различными клиническими вариантами течения АИГ и СП.

Материал и методы

В исследование проспективно было включено 82 человека – 52 пациента с аутоиммунными заболеваниями печени (26 пациентов с АИГ, 26 пациентов с СП) и 30 здоровых добровольцев, не принимающих какие-либо лекарственные препараты и не имеющих родственников с аутоиммунными заболеваниями печени. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Постановку диагноза, классификацию больных проводили в соответствии с современными рекомендациями: АИГ – AASLD (2010) [1], АИГ/ПБЦ – IAIHG (2011) [2]. Средний возраст больных АИГ на момент включения в исследование составил 46,8±13,5 лет, с СП – 48,7±9,8 года, в контрольной группе – 48,6±9,2лет.

Для оценки КП нами проводился тройной сахарный тест. Изучение тонкокишечной проницаемости проводилось с помощью отношения лактулоза/маннитол мочи [7], толстокишечной проницаемости – содержания сукралозы в моче (нмоль/л) [8]. Содержание сахаров в моче определялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для пробоподготовки мочи применяли методику на основе работ Camilleri M. et al., 2010 [9]. Анализ проводится на хроматографе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, Inc., USA), сопряженном с масс-спектрометром AB Sciex 5600 (AB Sciex, USA).

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводился при помощи прикладных программ IBM SPSS версия 23 (Чикаго, Иллинойс, США), Statistica версия 12.5 (Statsoft) и Microsoft Excel 2013. Распределение изучаемых параметров было отличным от нормального, поэтому описание признаков представлено в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартиль соответственно. Для парного сравнения был использован критерий Манна–Уитни. Полученные различия считали статистически значимым при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени нами было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости. Так, при АИГ отношение лактулоза/маннитол составило 0,11 [0,075; 0,18] ($p<0,001$), при СП – 0,2 [0,088; 0,3] ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля 0,013 [0,01; 0,025] (Рисунок 1). У пациентов с АИГ наблюдалась тенденция к повышению показателя сукралозы 873,6 [574,4; 2016]. Толстокишечная проницаемость у пациентов с СП была сопоставима с группой контроля – 769,6 [424; 1680] и 785,6 [408; 1027,2] соответственно.

Нами были изучены изменения КП при различных клинических вариантах АИГ (Таблица 2).

При сравнительном анализе показателей КП в зависимости от стадии поражения печени пациенты с АИГ были разделены группы гепатита и цирроза печени (ЦП). Так у пациентов с гепатитом отношение лактулоза/маннитол составило 0,15 [0,11; 0,2], что отличалось от группы контроля ($p<0,001$), толстокишечная проницаемость на стадии гепатита была сопоставима с группой контроля – 574,4 [372,8; 820,8]. У пациентов с ЦП в исходе АИГ было выявлено повышение как тонкокишечной – 0,09 [0,07; 0,17] ($p<0,05$), так и толстокишечной проницаемости – 1091,2 [760; 2352] ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля. Таким образом, у пациентов с ЦП в исходе АИГ, в отличие от стадии гепатита, было выявлено повышение как тонкокишечной, так и толстокишечной проницаемости. Известно, что при циррозе, одним из основных факторов, способствующих изменению плотных контактов, является повышенная продукция фактора некроза опухоли-α (TNF-α) моноцитами в мезентериальных лимфоузлах [10], что может косвенно отражаться изменением КП в группе наших пациентов с ЦП.

Аналогичные достоверные изменения проницаемости как тонкой, так и толстой кишки были выявлены у пациентов с такими осложнениями как портальная гипертензия и печеночно-клеточная недостаточность

Проницаемость тонкой кишки у пациентов с АИГ была повышена вне зависимости от длительности, наличия внепеченочных проявлений, активности процесса.

Интересным фактом явилась стабилизация тонкокишечной проницаемости у пациентов с АИГ

Рисунок 1.
Тонкокишечная проницаемость у пациентов с АИГ и СП.

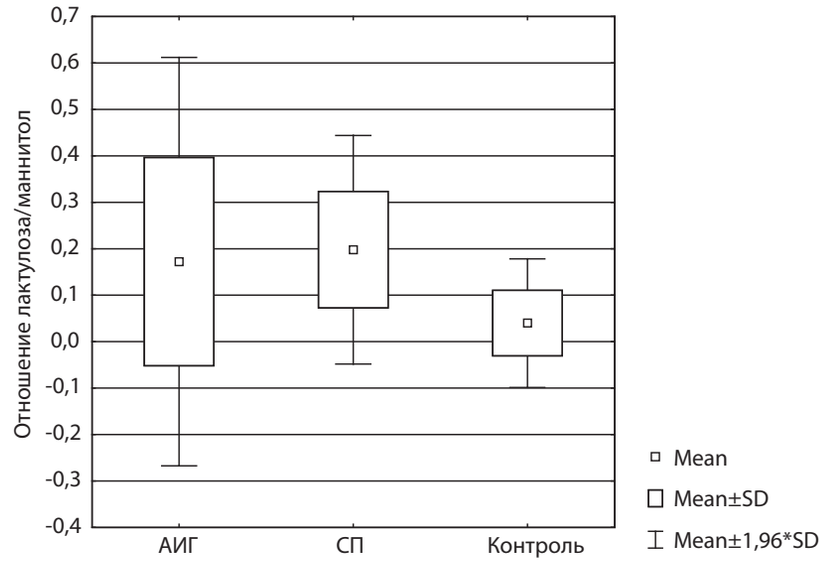

Таблица 1
Показатели КП у пациентов с АИГ зависимости от клинических проявлений заболевания и проводимой терапии

Примечание.
* p<0,05 по сравнению с группой контроля;
** p<0,001 по сравнению с группой контроля,
[a] – p<0,05 при сравнении с пациентами без ПГ;
[b] – p<0,05 при сравнении с пациентами без АИТ.

Заболевание/признак		N	Лактулоза/маннтол	Сукралоза, нмоль/л
АИГ	Все	26	0,17 [0,07; 0,178] **	873,6 [555,2; 2016]
	гепатит	7	0,15 [0,11; 0,2] **	574,4 [372,8; 820,8]
	ЦП	19	0,09 [0,07; 0,17] *	1091,2 [760; 2352] *
ЦП по Чайлд-Пью	Класс А	2	0,06 [0,057; 0,0,75]	2398,4 [764,8; 4032]
	Класс В	9	0,02 [0,01; 0,085] **	851,2 [573,6; 1207,2] *
	Класс С	8	0,019 [0,01; 0,11] **	788,8 [408; 1091,2]
Длительность	До 1 мес	8	0,077 [0,057; 0,09] **	994,4 [807,2; 1952]
	1–6 мес	9	0,17 [0,115; 0,23] **	760 [460,8; 1396,8]
	6 мес-1 год	6	0,118 [0,09; 0,21] **	1204 [372,8; 2176]
	1–5 лет	3	0,065 [0,04; 0,15] **	648 [374,4; 3008]
Активность	Активная	23	0,115 [0,069; 0,21] **	897,6 [555,2; 2176]
	Неактивная	3	0,101 [0,09; 0,12] **	849,6 [342,4; 1888,6]
Осложнения	с ПГ	13	0,1 [0,08; 0,13] **	1396,8 [849,6; 2352] ** [a]
	С ПКН	7	0,11 [0,08; 0,178] **	1398,8 [1019,2; 2544] **
Внепеченочные проявления	с суставным синдромом	13	0,1 [0,075; 0,12] *	849,6 [648; 1888] [b]
	С АИТ	5	0,12 [0,06; 0,21] *	372,8 [342,4; 648] [b]
Терапия	УДХК	6	0,11 [0,1; 0,17] **	956 [555,2; 1888]
	С ГКС	15	0,11 [0,07; 0,23]	849,6 [508,8; 2176]
	АЗА	5	0,08 [0,075; 0,12] **	1396,8 [764,8; 2016]
Контроль		21	0,013 [0,01; 0,025]	785,6 [408; 1027,2]

получающих глюкокортикостероиды – отношение лактулоза/маннитол составило 0,11 [0,07; 0,23], что сопоставимо с контрольной группой.

При анализе клинических вариантов течения СП и состояния КП нами было показано, что у пациентов на стадии гепатита была повышена только тонкокишечная проницаемость – 0,19 [0,13; 0,3] (p<0,001) (Таблица 2). У пациентов с ЦП в исходе СП было обнаружено повышение как тонкокишечной 0,18 [0,086; 0,3] (p<0,05) и толстокишечной проницаемости 880 [424; 1680] (p<0,05).

Вне зависимости от длительности, активности заболевания, внепеченочных проявлений у всех пациентов с СП была повышена тонкокишечная проницаемость (Таблица № 2).

Выявленное стойкое повышение проницаемости тонкой кишки при различных вариантах течения АИГ и СП, усугубление изменения КП при ЦП и наличия осложнений позволяет предположить, что повышенная КП является фактором участвующим как в патогенезе, так и прогрессировании заболевания.

Заболевание/признак		N	Лактулоза/маннтол	Сукралоза, нмоль/л
СП	Все	26	0,2 [0,088; 0,3] **	769,6 [424; 1680]
	гепатит	8	0,19 [0,13; 0,3] **	733,6 [506,4; 1420,8]
	ЦП	18	0,18 [0,086; 0,3] *	880 [424; 1680] *
Длительность	До 1 мес	4	0,13 [0,05; 0,261] **	894,4 [476,8; 1693,6]
	От 1 до 6 мес	7	0,268 [0,097; 0,284] **	840 [624; 2768]
	От 6 мес до 1 года	4	0,114 [0,072; 0,245] **	703,2 [454,4; 1009,6]
	От 1 до 5 лет	9	0,205 [0,099; 0,3] **	649,6 [424; 1680]
Активность	Активная	23	0,205 [0,088; 0,284] **	777,6 [483,4; 2064]
	Неактивная	3	0,14 [0,086; 0,316] **	422,4 [384; 1083,2]
Осложнения	с ПГ	8	0,18 [0,09; 0,304] **	772 [404,8; 1053,6]
	без ПГ	18	0,19 [0,065; 0,28] **	769,6 [424; 2304]
Внепеченочные проявления	с суставным синдромом	13	0,17 [0,099; 0,27] *	920 [624; 1680] b
	без суставного синдрома	13	0,2 [0,088; 0,28] *	649,6 [424; 1024]
	С АИТ	11	0,17 [0,097; 0,3] *	422,4 [323,2; 1099,2] [a]
	Без АИТ	15	0,2 [0,086; 0,28] *	840 [649,6; 2304]
Терапия	УДХК	11	0,2 [0,97; 0,7] **	603,2 [323,2; 1099,2]
	С ГКС	14	0,18 [0,06; 0,28] **	808,8 [624; 2064]
Контроль		21	0,013 [0,01; 0,025]	785,6 [408; 1027,2]

Таблица 2
Особенности изменения КП у пациентов с СП в зависимости от клинических проявлений заболевания и проводимой терапии

Примечание.
*p<0,05 по сравнению с группой контроля;
**p<0,001 по сравнению с группой контроля,
[a] – p<0,05 при сравнении с пациентами без АИТ.

Выводы

1. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени как на стадии гепатита (p<0,001), так и на стадии цирроза (p<0,001) было установлено повышение проницаемости тонкой кишки. У пациентов при различных нозологиях – АИГ, СП вне зависимости от дебюта (p<0,001), длительности заболевания (p<0,001), активности (p<0,001), наличия внепеченочных проявлений (p<0,001) было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости.
2. При прогрессировании аутоиммунного гепатита и синдрома перекреста в цирроз печени было выявлено повышение как тонкокишечной, так и толстокишечной проницаемости.
3. При аутоиммунном гепатите установлены более выраженные изменения кишечной проницаемости – повышение проницаемости тонкой и толстой кишки при присоединении осложнений цирроза печени – синдрома портальной гипертензии и синдрома печеночно-клеточной недостаточности.

Литература

1. *Manns M. P.* Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis / M.P. Manns, A.J. Czaja, J.D. Gorham et al // Hepatology. – № . 51(6). – С. 2193–2213.
2. *Boberg K. M.* Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K.M. Boberg, R.W. Chapman, G.M. Hirschfield et al. // Journal of Hepatology. – 2011. – № 54 – С. 374–385.
3. *Ивашкин В. Т.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // 2-е изд. М. Изд. дом «М-Вести». – 2011
4. *Czaja A. J.* Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis / A.J. Czaja // World Journal of Gastroenterology – 2016 – № 22(42) – С. 9257–9278.
5. *Lin R.* Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis / R. Lin, L. Zhou, J. Zhang, et al. // Int J Clin Exp Pathol – 2015. – № 8(5). – С. 5153–5160.
6. *Liboredo J. C.* Nutrition status and intestinal permeability in patients eligible for liver transplantation. / J.C. Liboredo, E.G. Vilela, M.L. Ferrari et al // J Parenter Enteral Nutr. –2015. № 39. – С. 163–170.
7. *Swanson G. R.* Is moderate red wine consumption safe in inactive inflammatory bowel disease? /Swanson G.R., Tieu V., Shaikh M., et al.// Digestion. – 2011. – № 84(3). – С. 238–244.
8. *Vilela E. G.* Gut permeability to lactulose and mannitol differs in treated Crohn's disease and celiac disease patients and healthy subjects/ Torres H. O., Ferrari M. L., Lima A. S. et al.// Braz J Med Biol Res. – 2008. – № 41(12). – С. 1105–1109.
9. *Camilleri M.* Understanding measurements of intestinal permeability in healthy humans with urine lactulose and mannitol excretion/ Camilleri M., Nadeau A., Lamsam J. et al.// Neurogastroenterol. Motil. – 2010. – № 22(1). – С. 15–26.
10. *Tsiaoussis G. I.* Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: Current concepts in pathophysiology and clinical implications/ Tsiaoussis G. I., Assimakopoulos S. F., Tsamandas A. C. et al.// World J Hepatol. – 2015. – № 7(17). – С. 2058–2068.