

УДК: 616.36-004: 616.149-008.341.1

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИД — СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА И РАСТВОРИМОГО КЛАСТЕРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 14 ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Волошина О.А.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (414000, Астрахань, Россия)

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE LIPOPOLYSACCHARIDE — BINDING PROTEIN AND THE SOLUBLE CLUSTER OF DIFFERENTIATION 14 IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

Levitan B.N., Kasyanova T.R., Voloshina O.A.

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (414000, Astrakhan, Russia)

Для цитирования: Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Волошина О.А. Клинико-диагностическое значение липополисахарид — связывающего протеина и растворимого кластера дифференцировки 14 при хронических гепатитах и циррозах печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 32–37. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-32-37.

For citation: Levitan B.N., Kasyanova T.R., Voloshina O.A.. Clinical and diagnostic significance of the lipopolysaccharide — binding protein and the soluble cluster of differentiation 14 in chronic hepatitis and liver cirrhosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 32–37. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-32-37

**Левитан
Болеслав Наумович**
Levitan Boleslav N.
bolev@mail.ru

Левитан Болеслав Наумович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования

Касьянова Татьяна Рудольфовна — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования

Волошина Ольга Андреевна — к.м.н., научный сотрудник кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования

Levitan Boleslav — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and occupational diseases with a course of post-graduate education

Kasyanova Tatyana — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and occupational diseases with a course of post-graduate education

Voloshina Olga — PhD, Researcher, Department of Faculty Therapy and occupational diseases with a course of post-graduate education

Резюме

Цель исследования: изучение патогенетического и диагностического значения изменений концентраций липополисахарид-связывающего протеина (LBP) и растворимого кластера дифференцировки 14 (sCD14) в плазме крови при хронических гепатитах (ХГ) и циррозах печени (ЦП).

Материалы и методы: в исследование включено 54 больных ХГ и 120 — ЦП. Контрольная группа (КГ) — 30 практически здоровых доноров. Концентрация LBP и sCD14 исследовалась в ЭДТА-плазме методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест — систем компании HyCult biotechnology (Нидерланды). Исследование органов брюшной полости и импульсная доплерография с цветным доплеровским картированием сосудов выполнялись на ультразвуковом сканере «Logic-500» (США) конвексным датчиком 3,5 МГц.

Результаты: средние значения LBP и sCD14 при ХГ и ЦП были достоверно выше показателей в КГ и достоверно не различались в зависимости от этиологии заболевания. На концентрацию в крови LBP и sCD14 влияли активность ХГ и ЦП, выраженность портальной гипертензии и связанных с ней клинических проявлений, печеночной энцефалопатии, класс тяжести ЦП по Child-Pugh. Установлены достоверные связи между изучаемыми показателями и рядом диагностически значимых ультразвуковых параметров портального кровотока (ПК).

Заключение. Исследование содержания в крови LBP и sCD14 при ХГ и ЦП может быть использовано для диагностики синдрома эндотоксемии, выраженности активации антиэндотоксинового иммунного ответа. Определение концентрации LBP в сочетании с ведущими ультразвуковыми параметрами ПК способствует уточнению степени тяжести патологического процесса в печени, позволяет прогнозировать трансформацию ХГ в ЦП.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, липополисахарид-связывающий протеин, растворимый кластер дифференцировки 14, эндотоксемия, портальный кровоток

Summary

The aim of the study was to investigate the pathogenetic and diagnostic significance of changes in the concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and the Soluble Cluster of Differentiation 14 (sCD14) in plasma of the blood in chronic hepatitis (CH) and liver cirrhosis (LC).

Materials and methods: 54 patients with CH and 120 with LC was included in the study. Control group (CG) — 30 practically healthy donors. The concentration of LBP and sCD14 was studied in EDTA plasma by enzyme immunoassay using a commercial test — HyCult biotechnology systems (Netherlands). The study of the organs of the abdominal cavity and pulse dopplerography with color flow Doppler mapping of vessels were performed on an Ultrasound Monitor "Logic-500" (USA) with a 3.5-MHz convection sensor.

Results: The mean values of LBP and sCD14 in CH and LC were significantly higher than in CG and did not differ significantly depending on the etiology of the disease. The concentration in the blood of LBP and sCD14 was influenced by the activity of CH and LC, the severity of portal hypertension and associated clinical manifestations, hepatic encephalopathy, the Child's Pugh class of severity. Reliable relationships between the studied parameters and a number of diagnostically significant ultrasound parameters of the portal blood flow (PBF) have been established.

Conclusion: The study of the blood levels of LBP and sCD14 in CH and LC can be used to diagnose endotoxemia syndrome, the degree of activation of the anti-endotoxin immune response. Determination of the concentration of LBP in combination with the leading ultrasound parameters of the PBF contributes to the clarification of the degree of severity of the pathological process in the liver, allows predicting the transformation of CH to LC.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, lipopolysaccharide-binding protein, soluble differentiation cluster 14, endotoxemia, portal blood flow

Введение

Хронические гепатиты (ХГ) и циррозы печени (ЦП) продолжают оставаться актуальной медико-социальной и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения и медицинской науки [1,2].

Внимание исследователей в последние годы привлекает патогенетическое, клиническое и диагностическое значение синдрома эндотоксемии при ХГ и ЦП, а также факторов врожденного иммунитета: липополисахарид — связывающего протеина (LBP) и кластера дифференцировки 14 (CD₁₄), участвующих в механизмах антиэндотоксинового иммунного ответа [3-7].

Существование человека осуществляется в органической связи с микрофлорой, населяющей его слизистые оболочки, полости, ткани и органы, [6,8]. Толстый кишечник, в котором сконцентрировано около 60% микроорганизмов, представленных в основном грамотрицательными бактериями, является наиболее густо заселенной экосистемой макроорганизма, [9-12]. Главным компонентом стенки грамотрицательных бактерий является липополисахарид (LPS), обозначаемый в научной литературе термином эндотоксин, который, в отличие от микробных экзотоксинов при деструкции клеток выходит во внешнюю среду [5,6].

Барьерная функция кишечника предотвращает проникновение в кровь потенциально патогенной флоры и ее LPS, однако нарушения этого барьера, наблюдающиеся при ХГ и, особенно, ЦП в связи с прогрессированием синдрома портальной гипертензии (ПГ), приводят к транслокации микробных эндотоксинов, а иногда и целых бактерий в близлежащие лимфоузлы и кровотоки [5,12,13]. В свою очередь, LPS запускают быстрый и сильный иммунный

ответ с последующей активацией цитокинов и других медиаторов иммунной системы [9,14].

Печень, получая кровь из воротной вены, становится первой мишенью для эндотоксинов [9,14-16]. LPS являются мощными инициаторами воспалительной реакции, а развитие синдрома эндотоксемии сопровождается токсическим воздействием практически на все системы организма [6,9,15]. Таким образом, запуская синдром эндотоксемии, LPS существенно влияют на многие клинико — лабораторные характеристики ХГ и ЦП [3,15-18]. В литературе присутствует мнение, что эндотоксемия, стимулируя воспаление печеночной паренхимы, способствует прогрессированию фиброза и цирроза, а, следовательно, ухудшению течения и прогноза заболевания [4,15].

Центральная роль в обеспечении взаимодействий LPS с белками-рецепторами клеток врожденного иммунитета принадлежит LBP и CD₁₄, который встречается в организме в виде растворимой формы (sCD₁₄) и мембранной (mCD14) [19-21]. На первом этапе взаимодействия с LPS образуется комплекс LPS-LBP-sCD₁₄, который затем транспортируется в печень и на поверхности Купферовских клеток связывается с mCD₁₄ [19]. Так как без участия LBP и CD14 рецепторы врожденного иммунитета не могут распознавать и обезвреживать LPS, данные белки играют ведущую роль в механизмах антиэндотоксинового иммунного ответа [20,21].

В современной литературе патогенетическое и диагностическое значение LBP и CD₁₄ изучалось преимущественно при инфекционной патологии, в том числе, септических состояниях [22,23]. Работы, посвященные оценке роли LBP и sCD₁₄ при ХГ

и ЦП, малочисленны, а имеющаяся информация отличается противоречивостью результатов, что определяет актуальность дальнейшей разработки данной проблемы.

Целью настоящего исследования явилось изучение патогенетического и диагностического значения изменений концентраций LBP и sCD₁₄ в плазме крови при ХГ и ЦП.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 54 больных ХГ и 120 — ЦП вирусной, алкогольной и смешанной (вирусной+алкогольной) этиологии, из них 92 мужчины и 82 женщины в возрасте от 20 до 60 лет. Контрольную группу (КГ) составили 30 практически здоровых доноров соответствующего пола и возраста. Все больные поступали в стационар в стадии обострения заболевания и были обследованы по общепринятым стандартам. При постановке диагноза использовались современные классификации ХГ и ЦП [1,2].

Определение концентрации LBP и sCD₁₄ в плазме крови проводилось методом твердофазного

иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем компании.

Всем больным на ультразвуковом сканере конвексным датчиком 3,5 МГц выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и импульсная доплерография с цветным доплеровским картированием сосудов брюшной полости по методике Г.И. Кунцевич, 1997.

Статистическая обработка материала проводилась общепринятыми методами вариационной статистики с использованием пакета «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Средние значения LBP и sCD₁₄ при ХГ и ЦП были существенно ($p < 0,01$) выше, чем в КГ, однако отсутствовали достоверные различия между группами больных ХГ и ЦП, как по показателям LBP, так и sCD₁₄ (табл. 1).

Установлены положительные, слабой силы корреляционные связи между концентрациями LBP и sCD₁₄ при ХГ и ЦП (соответственно, $r_1 = 0,35$ и $r_2 = 0,42$; $p_{1,2} < 0,05$).

Достоверное ($p < 0,01$) повышение средних значений LBP и sCD₁₄ по сравнению с КГ, наблюдалось вне зависимости от этиологии заболевания. В тоже время отсутствовали существенные различия между подгруппами больных ХГ и ЦП вирусной, алкогольной и смешанной (вирус+алкоголь) этиологии. Некоторое превышение средних значений LBP и sCD₁₄ при ХГ и ЦП смешанной этиологии, по сравнению с вирусными и алкогольными, не достигало степени достоверности ($p_1 = 0,09$; $p_2 = 0,14$ при ХГ и $p_1 = 0,08$; $p_2 = 0,12$ при ЦП).

Кроме того, отсутствовали достоверные различия средних значений LBP и sCD₁₄ в зависимости от вида гепатотропного вируса, хотя у HCV позитивных пациентов уровень LBP, но не sCD₁₄ был несколько выше, чем у HBV позитивных, как при ХГ, так и при ЦП.

Следовательно, этиология ХГ и ЦП, хотя и оказывает некоторое влияние на уровень LBP и sCD₁₄ в крови, но не является ведущим механизмом повышения их концентрации, и это воздействие имеет однонаправленный характер при вирусных и алкогольных поражениях печени.

Результаты исследования содержания в крови LBP и sCD₁₄ в зависимости от активности патологического процесса в печени представлено в табл. 2.

Показано, что активность ХГ и ЦП в большей степени влияла на изменения концентрации LBP, чем sCD₁₄. Средние значения LBP у больных с высокой активностью ХГ и ЦП достоверно ($p < 0,05$) превышали таковые у лиц с умеренной активностью

Таблица 1.
Уровень LBP и sCD₁₄ при хронических гепатитах, циррозах печени и в контрольной группе

Показатель	Хронический гепатит (n=54)	Цирроз печени (n=120)	Контрольная группа (n=30)
LBP (мкг/мл)	35,1±2,1*	43,0±1,4*	13,5±0,9
sCD ₁₄ (мкг/мл)	5,2±0,1*	5,4±0,2*	2,7±0,3

Примечание:

* $p < 0,01$ с КГ

Таблица 2.
Уровень LBP и sCD₁₄ в зависимости от активности хронического гепатита и цирроза печени

Активность	ХГ			ЦП		
	n	LBP (мкг/мл)	sCD ₁₄ (мкг/мл)	n	LBP (мкг/мл)	sCD ₁₄ (мкг/мл)
Умеренная	33	31,0±1,1 * **	5,1±0,2 *	87	42,0±1,2 * **	5,2±0,4*
Высокая	24	48,0±1,3	5,2±0,4*	33	49,0±1,1*	5,5±0,3*
Контроль	30	13,5±0,9	2,7±0,3	30	13,5±0,9	2,7±0,3

Примечание:

* $p < 0,001$ с КГ;

** $p < 0,05$ с ХГ или ЦП высокой активности

Показатель	Класс тяжести ЦП			Контрольная группа (n=30)
	«А» (n=29)	«В» (n=67)	«С» (n=24)	
LBP (мкг/мл)	37,9±1,1*	43,8±1,5* **	48,9±1,3* ** ***	13,5±0,9
sCD ₁₄ (мкг/мл)	4,8±0,3*	5,3±0,5*	5,8±0,7*	2,7±0,3

Таблица 3.
Уровень LBP и sCD₁₄
в зависимости от класса
тяжести цирроза печени
по Child-Pugh

Примечание:

* p<0,01 с КГ;

** p<0,05 с ЦП класса А;

*** p<0,05 с ЦП класса В

заболевания. Изменения показателей sCD₁₄ в зависимости от активности были менее значимыми и не достигали степени достоверности (p>0,05) как при ХГ, так и при ЦП.

Проведенный корреляционный анализ концентраций LBP и sCD₁₄ с рядом ведущих лабораторных показателей, отражающих активность ХГ и ЦП, позволил выявить следующие достоверные (p<0,05) закономерности. Для LBP были установлены положительные, слабой силы корреляционные связи со значениями АЛТ (r=0,45), общего билирубина (r=0,36) и его непрямой фракции (r=0,34), уровнем ЦИК (r=0,47); для sCD₁₄ — положительные корреляции с АЛТ (r=0,34), общим билирубином (r=0,37).

Тяжесть поражения печени у больных ЦП в значительной степени обусловлена нарушением ее функционального состояния. В связи с этим, были определены значения LBP и sCD₁₄ в зависимости от класса тяжести ЦП по классификации Child-Pugh (табл. 3).

Как следует из табл. 3, концентрация LBP существенно отличалась от нормы при всех трех классах тяжести ЦП. При этом имелись достоверные (p<0,05) различия значений между всеми анализируемыми подгруппами.

Аналогичные тенденции в зависимости от класса тяжести ЦП по Child-Pugh наблюдались и для sCD₁₄, (соответственно, 4,8±0,3 мкг/мл, 5,3±0,5 мкг/мл, 5,8±0,7 мкг/мл), но они не достигали степени достоверности (p>0,05) даже между подгруппами больных ЦП класса «А» и «С».

Особого внимания заслуживает тот факт, что в группе больных ХГ концентрация LBP незначительно отличалась от средних значений у больных ЦП класса «А» (соответственно, 35,1±2,1 мкг/мл против 37,9±1,1 мкг/мл, p>0,05). В тоже время, величина sCD₁₄ при ХГ (5,2±0,1 мкг/мл) была даже выше, чем при ЦП класса «А» и приближалась к значениям при ЦП класса «В». В связи с этим, выявление существенного нарастания концентрации LBP (выше 2,5 — 3 норм), но не sCD₁₄ может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия развития ЦП высоких градаций («В» и «С») по Child-Pugh. Особенно важное прогностическое значение имеет исследование LBP у больных с ХГ, так как выявление высоких значений данного показателя может являться ранним предиктором трансформации ХГ в ЦП, что требует дальнейшего углубленного обследования пациента.

В связи с тем, что в настоящее время обсуждается роль бактериальной транслокации и эндотоксемии в формировании синдрома ПГ и связанных с ним клинических характеристик ЦП, были сопоставлены уровни LBP и sCD₁₄ у пациентов с наличием таких проявлений ПГ, как асцит, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), гиперспленизм и без них.

В связи с тем, что ВРВП имелось в 84% случаев ЦП, было выделено две подгруппы больных в зависимости от выраженности флелектазий: первая подгруппа — больные с ВРВП I–II ст. (n=59) и вторая — III–IV ст. (n=42). Полученные данные свидетельствуют о росте средних значений, как LBP (p=0,03), так и sCD₁₄ (p=0,04) при более высоких градациях ВРВП. Если в первой подгруппе средние значения LBP составляли 41,5±1,3 мкг/мл, а sCD₁₄ — 5,0±0,1 мкг/мл, то во второй, соответственно, 46,1±1,4 мкг/мл и 5,6±0,2 мкг/мл. По-видимому, это объясняется увеличением сброса крови с эндотоксинами через порто-кавальные анастомозы, что способствует нарастанию эндотоксемии и, в свою очередь, стимулирует антиэндотоксиновый иммунный ответ.

Наличие асцита было связано с ростом средних значений LBP, в то время, как тенденция к повышению sCD₁₄ не достигала степени достоверности. Средние значения LBP у больных ЦП с асцитом составили 45,5±1,4 мкг/мл против 41,1±1,4 мкг/мл у лиц без асцита (p<0,05). При этом уровень sCD₁₄ составлял, соответственно, 5,5±0,2 мкг/мл и 5,3±0,1 мкг/мл; p>0,05.

Полученные результаты о повышении концентрации LBP у больных с асцитом подтверждают имеющуюся в литературе информацию о важной роли бактериальной транслокации и эндотоксемии при данном осложнении ЦП. Так, в эксперименте с индуцированным асцитом у крыс в удаленных лимфоузлах у 40% особей обнаруживалась кишечная микрофлора [24]. А. Albillos et al., 2004, у больных ЦП с асцитом установили более высокий уровень LBP, по сравнению с пациентами с его отсутствием [25].

Хроническая печеночная энцефалопатия (ХПЭ), развивающаяся у больных ЦП вследствие снижения детоксикационной функции печени и наличия коллатерального кровообращения, также в значительной степени связана с синдромом эндотоксемии [6,16].

Учитывая, что признаки ХПЭ различной степени наблюдаются у большинства больных ЦП, было выделено 2 подгруппы пациентов: первая подгруппа с клинически выраженными проявлениями ХПЭ (1-2 степени) (n=51) и вторая подгруппа, включавшая больных с латентной ХПЭ (n=69). Было показано, что у больных ЦП с клинически выраженными проявлениями ХПЭ наблюдалось достоверное повышение концентрации LBP и sCD₁₄, по сравнению с лицами с латентной ХПЭ (соответственно, 48,2±1,2 мкг/мл против 41,3±1,2 мкг/мл для LBP; p<0,05 и 5,8±0,2 мкг/мл против 5,1±0,1 мкг/мл для sCD₁₄; p<0,05).

В тоже время у больных ЦП с признаками гиперспленизма средние значения LBP и sCD₁₄ практически не отличались от таковых у лиц без признаков данного синдрома (p>0,05).

Таблица 4.
Уровень LBP и sCD_{14} при циррозах печени в зависимости от величины ведущих параметров портального кровотока

Показатель	LBP (мкг/мл)	sCD_{14} (мкг/мл)
CI \leq 0,06 (n=55)	37,1 \pm 1,3	5,2 \pm 0,3
CI $>$ 0,06 (n=65)	50,4 \pm 1,4 *	5,6 \pm 0,2
Dвв \leq 13 мм (n=73)	39,8 \pm 1,3	5,3 \pm 0,2
Dвв $>$ 13мм (n=47)	52,8 \pm 1,4 *	5,4 \pm 0,3
Dсв \leq 9 мм (n=78)	40,2 \pm 1,4	5,3 \pm 0,4
Dсв $>$ 9мм (n=42)	52,4 \pm 1,5 *	5,5 \pm 0,2
Qсв \leq 700 мл/мин (n=37)	54,1 \pm 1,5	5,6 \pm 0,5
Qсв $>$ 700 мл/мин (n=83)	40,7 \pm 1,4 *	5,3 \pm 0,3

Примечание:

* $p<0,05$ между сравниваемыми параметрами ПК

Учитывая, что при ЦП установлена связь роста содержания в крови LBP и sCD_{14} с выраженностью проявлений синдрома ПГ, было проведено сравнительное исследование концентрации данных маркеров с ведущими ультразвуковыми доплерографическими показателями портального кровотока (ПК).

Ранее нами на основе статистического анализа результатов исследования 17 ультразвуковых параметров венозного и 24 — артериального кровотока у 114 больных ЦП с оценкой их чувствительности и специфичности было выделено четыре наиболее важных в диагностическом отношении показателя, по которым имелись наиболее значимые различия со здоровыми лицами [26]. К ним были отнесены конгестивный индекс (CI), диаметры воротной (Dвв) и селезеночной вен (Dсв), объемная скорость кровотока в селезеночной вене (Qсв), отличающиеся достаточно высокими значениями чувствительности и специфичности для диагностики нарушений ПК и ПГ [26]. В связи с этим изучение концентрации LBP и sCD_{14} у больных ЦП проводилось в подгруппах со значениями CI \leq 0,06 и CI $>$ 0,06; Dвв \leq 13 мм и Dвв $>$ 13 мм; Dсв \leq 9 мм и Dсв $>$ 9 мм; Qсв \leq 700 мл/мин и Qсв $>$ 700 мл/мин (табл. 4).

Было установлено, что в подгруппе больных ЦП со значениями CI $>$ 0,06 показатели LBP были достоверно ($p<0,05$) выше, чем с CI \leq 0,06. При этом различия уровней sCD_{14} в сравниваемых подгруппах отсутствовали ($p>0,05$).

Концентрации LBP у пациентов с Dвв $>$ 13 мм и Dсв $>$ 9 мм были достоверно ($p<0,05$) выше, чем с Dвв \leq 13 мм и Dсв \leq 9 мм, в то время, как не наблюдалось подобных закономерностей для показателя sCD_{14} .

У больных ЦП при Qсв \leq 700 мл/мин содержание LBP было значимо выше ($p<0,05$), чем в подгруппе больных с Qсв $>$ 700 мл/мин, причем различия концентраций sCD_{14} в сравниваемых подгруппах также отсутствовали.

Кроме того, был проведен поиск возможных корреляционных связей указанных показателей ПК со значениями LBP и sCD_{14} . Обнаружены положительные, слабой силы корреляционные связи между LBP и CI ($r=0,41$; $p<0,05$), LBP и Dсв ($r=0,36$; $p<0,05$), LBP и Dвв ($r=0,35$; $p<0,05$). В отличие от этого показатель sCD_{14} коррелировал только с Dсв ($r=0,33$; $p<0,05$).

Следовательно, при ЦП существуют взаимосвязи между изменениями ведущих параметров ПК, в первую очередь, CI и Dсв с величиной LBP, но не со значениями sCD_{14} . По-видимому, возникающий у больных ЦП синдром эндотоксемии вызывает нарушения регионального кровотока, которые могут способствовать перестройке печеночной паренхимы и развитию метаболических нарушений, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию заболевания, развитию осложнений, в первую очередь связанных с синдромом ПГ.

Выводы

1. Концентрация LBP при ХГ и ЦП существенно не зависит от этиологии заболевания, но достоверно связана с его активностью, градацией ЦП по Child-Pugh, выраженностью портальной гипертензии, асцита. Уровень sCD_{14} как при ХГ, так и при ЦП не был достоверно связан с клинико — лабораторными особенностями заболевания.
2. У больных ЦП при значениях CI $>$ 0,06; Dвв $>$ 13 мм; Dсв $>$ 9 мм; Qсв \leq 700 мл/мин по данным УЗИ концентрация LBP была достоверно ($p<0,05$) выше, чем при CI \leq 0,06; Dвв \leq 13 мм; Dсв \leq 9 мм; Qсв $>$ 700 мл/мин. Это указывает на диагностическую значимость данных показателей

портального кровотока не только для ранней диагностики ЦП, выраженности портальной гипертензии, но и для выявления у пациентов признаков синдрома эндотоксемии.

3. Исследование при ХГ и ЦП содержания в крови LBP и sCD_{14} может быть использовано для диагностики синдрома эндотоксемии, обнаружения активации антиэндотоксинового иммунного ответа. Определение концентрации LBP в сочетании с ведущими ультразвуковыми параметрами портального кровотока способствует уточнению степени тяжести патологического процесса в печени, позволяет прогнозировать трансформацию ХГ в ЦП.

Литература | Reference

1. Козлова И.В., Пахомова А.Л. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей в 2 ч. Ч. 2, — М.: Дрофа, 2010. — 495 с.
Kozlova I.V., Pakhomova A.L. Prakticheskaya gastroenterologiya: rukovodstvo dlya vrachej [Practical gastroenterology: a guide for doctors vol. 2.]. Moscow, Drofa Publ., 2010, 495 p. (in Russian).
2. Комаров Ф.И. Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. — М.: МИА, 2010. — 480 с.
Komarov F.I. Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Prakticheskaya gastroenterologiya [Practical gastroenterology]. Moscow, MIA Publ., 2010, 480 p. (in Russian).
3. Su G.L. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. 256–265.
4. Sandler N.G., Koh C., Roque A. et al. Host Response to Translocated Microbial Products Predicts Outcomes of Patients with HBV or HCV infection // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 141. — P. 1220–1230.
5. Szabo G., Mandrekar P., Dolganiuc A. Innate immune response and hepatic inflammation // *Semin. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 27. — P. 339–350.
6. Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Ларина Н.Н. Хроническая патология печени и кишечный микробиоценоз (клинико-патогенетические аспекты). — Астрахань: Издательство АГМА, 2010. — 135 с.
Levitani B.N., Umerova A.R., Larina N.N. Hronicheskaya patologiya pecheni i kishechniy mikrobiocenozy (kliniko-patogeneticheskie aspekty) [Chronic liver pathology and intestinal microbiocenosis (clinical and pathogenetic aspects)]. Astrakhan, Izdatelstvo AGMA Publ., 2010, 135 p. (in Russian).
7. Levitan B., Levitan G., Kasyanova T. Condition of immune response to lipopolysaccharides of gut microbiota in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. Abstracts of Falk Symposium 205: New Treatment Targets in Gut and Liver Diseases. Lucerne (Switzerland), 2016. — P. 55.
8. Лифшиц К., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека // *Медицинский совет.* — 2017, № 1. — С. 155–158.
Lifshitz K., Zakharova I.N., Dmitrieva Y.A. Effect of intestinal microbiome in norm and pathology on human health. Med. Sovet. 2017, no. 1. pp. 155–158.
9. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека // *Бюлл. Оренбургского науч. центра УрО РАН (электронный журнал), 2012, № 3.*
Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Role of intestinal microflora endotoxin in human physiology and pathology. Bull. Orenburg. nauch. Centr. UrO RAN (elektronniy zhurnal), 2012, no. 3. (in Russian).
10. Шульпекова, Ю.О. Кишечный микробиом как особый орган // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктол.* — 2014. — Т. 24, № 6. — С. 82–88.
Shulpekova Yu. O. The intestinal microbiome as a separate organ. Ros. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. 2014. Vol. 24, no. 6. pp. 82–88.
11. Quigley E.M., Stanton C., Murphy E.F. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications // *J. Hepatol.* — 2013, Vol. 58, P. 1020–1027.
12. Makoto U., Makoto M., Hayato Y. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — P. 11597–11608.
13. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2014, Vol. 60. — P. 197–209.
14. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктол.* — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–13.
Ivashkin V.T. Basic concepts and statements of fundamental immunology. Ros. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. 2008. vol.18, no. 4, pp. 4–13.
15. Trivedi P.J., Adams D.H. Gut — liver immunity // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64. — P. 1187–1189.
16. Микуров А.А., Гарбузенко Д.В. Сравнительный анализ уровня эндотоксемии у больных циррозом печени с портальной гипертензией // *Фундаментальные исследования.* — 2011, № 6. — С. 126–128.
Mikurov A.A., Garbuzenko D.V. The comparative analysis of level endotoxemia at patients of the cirrhosis of the liver with the portal hypertension. Fundament. Res. 2011, no. 6, pp. 126–128. (in Russian).
17. Гарбузенко Д.В., Микуров А.А., Смирнов Д.М. Бактериальная эндотоксинемия и риск развития кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени // *Клин. мед.* — 2012, № 7. — С. 49–51.
Garbuzenko D.V., Mikurov A.A., Smirnov D.M. Bacterial endotoxemia and risk of hemorrhage from oesophageal varicose veins in patients with liver cirrhosis. Clin. Med. 2012, no. 7, pp. 49–51. (in Russian).
18. Minemura M., Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — P. 1691–1702.
19. Miyake K. Endotoxin recognition molecules, Toll-like receptor 4-MD-2 // *Semin. Immunol.* — 2004. — Vol. 16, N.1. — P. 11–16.
20. Janovey C.A., Medzhitov R. Innate immune recognition // *Ann. Rev. Immunol.* — 2002. — V. 20. — P. 197–216.
21. Kitchens R.L., Thompson P.A. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions // *J. Endotoxin Res.* — 2005. — V. 11, N. 4. — P. 225–229.
22. Самуилова Д.Ш., Боровкова У.Л. Липополисахарид-связывающий белок: основные функции и клиническое значение // *Клин. физиол. кровообращения.* — 2013, № 4. — С. 5–9.
Samuilova D.S., Borovkova U.L. Lipopolysaccharide-binding protein: main functions and clinical value. Clin. Physiol. Circulation. 2013, no. 4, pp. 5–9. (in Russian).
23. Chen Y.Y., Lien J.M., Peng Y.S. et al. Lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with severe sepsis // *J. Chin. Med. Assoc.* — 2014. — Vol. 78. — P. 68–74.
24. Guarner C., Runyon B.A., Young S. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites // *J. Hepatol.* — 1997. — V. 26. — P. 1372–1378.
25. Albillos A., De la Hera A., Alvarez-Mon M. et al. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 1608–1610.
26. Левитан Б.Н., Гринберг Б.А., Астахин А.В., Колчина О.С. Исследование параметров портального кровотока в норме и при хронических диффузных заболеваниях печени: Методические рекомендации. — Астрахань, 2000. — 25 с.
Levitani B.N., Grinberg B.A., Astahin A.V., Kolchina O.S. Issledovanie parametrov portalnogo krovotoka v norme i pri hronicheskikh diffuznykh zabolevaniyakh pecheni: Metodicheskie rekomendatsii [Investigation of parameters of portal blood flow in normal and chronic diffuse liver diseases: Guidelines.]. Astrakhan, 2000, 25 p. (in Russian).