

УДК 616.345-002-036.12-099-02-085

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ЛЕЧЕНИЮ

О.В. Федорова, Э.Н. Федулова, О.А. Тутина,

ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий»

Возникновение эндогенной интоксикации (ЭИ) у детей с хроническими колитами (НЯК, хронический неязвенный колит) связано с повышенной проницаемостью кишечной стенки, степень которой зависит от глубины характера поражения толстой кишки. Развивающаяся в результате ЭИ перестройка обменных процессов, перенапряжение адаптации, срыв работы компенсаторных механизмов ведут к структурно-метаболическим нарушениям и поддержанию эндотоксикоза. Для оценки выраженности ЭИ определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах, плазме и моче. В комплексную терапию хронических колитов был включен лигнинный энтеросорбент полифепан. Улучшение клинических проявлений после 2-недельного курса лечения сопровождалось улучшением показателей ЭИ.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, неспецифический язвенный колит (НЯК), хронический неязвенный колит, вещества низкой и средней молекулярной массы, энтеросорбент.

Gut endotoxemia caused by penetration of bacterial and metabolic toxins from chime on the background of increasing permeability of gut wall is of great importance in pathogenesis of chronic Inflammatory Bowel Diseases (non-specific ulcer colitis - NUC and nonulcer colitis). It is accompanied by disturbance of regulating homeostasis system with the following disturbances of organs and systems of toxication. Developed endotoxemia accordingly contributes to maintain and to progress of metabolic and immunological changes. To obtain the precise degree and phase of development of endotoxemia we estimated quantitative and qualitative changes of metabolic status in accordance with content in erythrocytes, plasma and urine LMMWP (low and medium molecular weight peptides) and OP (oligopeptides). The integral index of endogenous intoxication (IIEI) was used to evaluate the necessity of correction of pathogenetic therapy, using the formula: IIEI = (LMMWP of plasma* OP of plasma)+(LMMWP of erythrocytes*OP of erythrocytes). Correlation between the extent of affection, expression of symptoms with the degree and the stage of endotoxemia. Taking into consideration the peculiarities of children endotoxemia with, we suggested pathogenetical absorption therapy. Therefore, the therapeutic complex was added natural lignin enterosorbent-polyphepan, which absorb exo and endogenic toxins and, moreover, positive influence for composition of intestinal microflora. Prominent clinical effect was accompanied by positive dynamics of laboratory-instrumental parameters.

Key words: Gut endotoxemia, non-specific ulcer colitis – NUC, nonulcer colitis, LMMWP (low and medium molecular weight peptides), enterosorbent.

Проблема хронических заболеваний толстой кишки у детей относится к одной из актуальных не только в связи с их широкой распространенностью, но и из-за наличия тяжелых, инвалидизирующих форм, резистентных к проводимой терапии. Возникновение эндогенной интоксикации (ЭИ) у детей с хроническими заболеваниями толстой кишки связано с повышенной проницаемостью кишечной стенки, степень которой зависит от распространенности, глубины и характера поражения толстой кишки. Развивающаяся в результате ЭИ перестройка обменных процессов, перенапряжение адаптации, срыв работы компенсаторных механизмов ведут к структурно-метаболическим нарушениям и поддержанию эндотоксикоза. Действие эндотоксинов на клеточные структуры весьма разнообразно: повреждение клеточных мембран, активация лизосомальных ферментов клетки, блокада митохондриального окисления, ингибирование рибосомального синтеза, инициирование свободнорадикальных процессов и др. Развивающаяся при этом разбалансировка иммунологических процессов и различных метаболических циклов создает условия для поддержания активности воспалительного процесса в слизистой оболочке и сопровождающих его микроциркуляторных нарушений, которые опосредованно способствуют развитию и стойкости дисбиоза.

Известно, что клинические проявления этого синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) очень многообразны и включают большой комплекс жалоб астеновегетативного характера, диспепсических и трофических нарушений. Такой полиморфизм объясняется тем, что развитие СЭИ связано с процессом накопления в организме больных избыточного количества промежуточных и конечных метаболитов, оказывающих токсическое действие на органы и системы жизнеобеспечения. В дальнейшем развившийся эндотоксикоз, становится основным механизмом, поддерживающим метаболические изменения в организме и формирующим клиническое проявление СЭИ, определяя также и исход заболевания. Перестройка обменных процессов, перенапряжение адаптации, срыв работы компенсаторных механизмов ведут к структурно-метаболическим нарушениям и поддержанию эндогенной интоксикации.

Действие эндотоксинов осуществляется путем прямых или опосредованных механизмов взаимодействия с эффекторными органами, клетками или субклеточными структурами. К веществам смешанного действия можно отнести продукты деструкции тканей, бактериальные экзотоксины, фракцию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). Они представляют собой вещества различной природы с молекулярной массой до 10 000 Дн. К ним относятся, в том числе, продукты свободнорадикального окисления, промежуточного метаболизма, накапливающиеся в организме в превышающих нормальные концентрациях. Эти вещества можно подразделить на 2 фракции: катаболическую и анаболическую. В физиологических условиях как концентрация, так и распределение ВНСММ поддерживается в организме на постоянном и индивидуальном уровне. При этом они распе-

деляются в крови между белками-носителями и гликокаликсом эритроцитов, способными транспортировать эти вещества. Областями влияния ВНСММ являются одновременно система коагуляции, сосудистая стенка, гладкомышечные элементы, митохондрии, лизосомы и другие элементы, на которые эти вещества влияют непосредственно или через включение каких-либо посредников. Анализ ВНСММ на токсичность показал, что они обладают также иммунодепрессивным эффектом – ингибируют реакции бласттрансформации лимфоцитов, образование розеток лимфоцитами, фагоцитарную активность лейкоцитов, замедляют нервную проводимость, а также влияют на процессы тканевого дыхания, подавляя способность аккумулировать и трансформировать энергию.

В целом развитие процесса эндогенной интоксикации можно представить как поступление эндогенных патологических субстанций из очага их образования (толстая кишка) через кровь в органы фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система, легкие), органы выведения (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожа), а также органы и ткани депонирования патологических субстанций (жировая ткань, нервная, костная ткань, органы эндокринной системы, лимфоидная ткань). Кровь и ее компоненты не являются только пассивными органами доставки эндотоксинов к системам детоксикации, выведения и депонирования, а активно принимают участие во всех этих процессах. Сорбционная емкость эритроцитов по отношению к таковой белков плазмы значительно больше. Способность к транспортировке и накоплению разных веществ небольшой молекулярной массы зависит от специфического строения мембраны эритроцита. Эритроцит способен адсорбировать на своей поверхности значительное количество веществ разных классов, особенно олигопептидов (ОП) и транспортировать имеющиеся в плазме ВНСММ, ОП. Концентрация токсических веществ в организме увеличивается, если поступление и образование патологических субстанций превышает возможности их биотрансформации и элиминации, а также при функциональной недостаточности органов фиксации, инактивации, выведения и депонирования. Эти функциональные системы сами становятся опосредованным источником поступления токсинов в кровь.

Нами проведено клиническое наблюдение 17 больных (9 мальчиков и 8 девочек) с неспецифическим язвенным колитом. Контрольную группу составили 135 детьми в возрасте от 5 до 15 лет с хроническим колитом на фоне запоров (1-я группа).

Больным с неспецифическим язвенным колитом, помимо соблюдения диеты (стол № 4 по Певзнеру), назначали патогенетическую противовоспалительную терапию (салофальк), параллельно с которой проводилась коррекция микроциркуляторных, метаболическо-гипоксических, иммунологических, дисбиотических нарушений.

Для обследования больных была определена стандартная программа, включающая клинико-диагностические и лабораторные методы обследования.

Эндогенная интоксикация оценивалась по содержанию в сыворотке крови молекул средней массы методом Габриелян Н.И.

и Липатова В.И. Параллельно определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах, плазме и моче методом Малаховой М.Я. и соавт. Суть последнего способа состоит в осаждении крупномолекулярных частиц плазмы крови и эритроцитов раствором трихлоруксусной кислоты ТХУ 150 г/л и регистрации спектральной характеристики водного раствора супернатанта в зоне длин волн 238-298 нм. Регистрация спектра в данной зоне ультрафиолетовой части позволяет произвести комплексную оценку токсичных продуктов и более 200 наименований веществ, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме. Расчет конечного результата производился путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс и полученными значениями экстинций для каждого типа определения: плазмы, эритроцитов и мочи. Формы построенных спектрограмм являются характерными, с индивидуальными особенностями, обусловленными оптическими свойствами веществ, находящихся в исследуемой биологической жидкости, качественным и количественным составом ВНСММ. Оценка формы спектрограммы мочи характеризовалась выраженностью пиков максимума, «прогиба» спектрограммы, высотой расположения спектрограммы. Затем производился анализ суммарных значений площадей плазмы и эритроцитов, их соотношения с показателями в моче.

Расчет индексов токсемии плазмы, эритроцитов и мочи:

$ИТ_{пл.} = ВНСММ_{пл.} \cdot хОП_{пл.}$; $ИТ_{эр.} = ВНСММ_{эр.} \cdot хОП_{эр.}$;
 $ИТ_{м.} = ВНСММ_{м.} \cdot хОП_{м.}$

Расчет индекса интоксикации крови: $ИИ = ВНСММ_{пл.} \cdot хОП_{пл.} + ВНСММ_{эр.} \cdot хОП_{эр.}$

Анализ результатов с помощью коэффициентов: $K1 = ВНСММ_{пл.} / ВНСММ_{эр.}$; $K2 = ОП_{пл.} / ОП_{эр.}$

$KИ1 = (ВНСММ_{пл.} \cdot хОП_{пл.} + ВНСММ_{эр.} \cdot хОП_{эр.}) / (ВНСММ_{пл.} + ВНСММ_{эр.}) \cdot (ОП_{пл.} + ОП_{эр.})$

$KИ2 = ИИ_{пл.} + ИИ_{эр.} / ИИ_{пл.} \cdot ИИ_{эр.}$

Коэффициент смещения спектрограмм плазмы (КССП) рассчитывается как отношение ВНСММ при длинах волн до 282 нм к ВНСММ при длинах волн выше 282 нм. Коэффициент степени эндогенной интоксикации (КСЭИ) вычисляли по отношению ВНСММ крови и мочи, а коэффициент степени выведения токсинов (КСВТ) по отношению ВНСММ мочи и крови; они показывают, насколько адекватно имеющиеся в крови вещества ВНСММ выводятся почками.

У всех наблюдаемых больных выявлена токсемия. Было выявлено, что в начальной фазе интоксикации наблюдается увеличение сорбционной емкости эритроцитов без подъема концентрации этих веществ в плазме крови (компенсаторная фаза). Во второй фазе наблюдается умеренное увеличение концентрации ВНСММ как в плазме крови, так и эритроцитах (фаза накопления продуктов из очага агрессии). В третьей фазе концентрация ВНСММ на эритроцитах остается неизменной (фаза полного насыщения), а в плазме крови концентрация их продолжает нарастать, достигая значительных величин (фаза обратимой декомпенсации органов детоксикации). Наконец, четвертая фаза интоксикации характеризуется сни-

жением концентрации ВНСММ на эритроцитах (вероятные изменения структуры мембран) и ростом содержания ВНСММ в плазме крови (фаза несостоятельности систем гомеостаза и необратимой декомпенсации органов детоксикации). Пятая, терминальная, стадия эндогенной интоксикации характеризуется значительным повреждением мембран, сопровождающимся снижением содержания ВНСММ как на эритроцитах, так и в плазме крови (поступление продуктов катаболизма внутриклеточно, фаза полной дезинтеграции систем и органов). У больных НЯК имела место 4-я стадия ЭИ, у остальных пациентов регистрировалась 1-3-я фаза.

Профиль спектрограммы эритроцитов при анализе средних значений супернатанта после осаждения эритроцитарной массы ТХУ имел вид гиперболы с максимумом экстинции при длине волны 258 нм. Это обусловлено преимущественным наличием ВНСММ, содержащих фрагменты нуклеиновых кислот, имеющих максимум на данной длине волны. Содержание ВНСММ плазмы у больных с ВЗТК было в 1,5 раза выше, чем у детей 1-ой группы. Профили самих спектрограмм по форме были практически одинаковы, при этом площади поверхности под кривыми наибольшими были у больных с ВЗТК (рис. 1). Параллельно в сыворотке крови определяли СМП1 и СМП2, которые регистрировались при длинах волн 254 нм и 280 нм соответственно. У детей с НЯК уровень СМП был достоверно выше нормальных показателей и составил соответственно $0,32 \pm 0,025$ ($p=0,004$) и $0,374 \pm 0,0286$ усл. ед. ($p=0,05$).

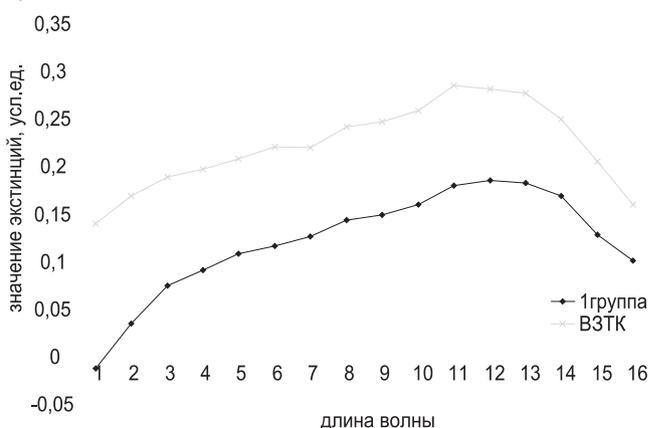


Рис. 1. Спектрограммы плазмы крови.

Определение содержания ВНСММ в моче позволило оценить детоксикационные возможности организма. При НЯК содержание ВНСММ в моче было достоверно выше, чем у детей контрольной группы. Спектрограмма мочи (рис. 2) у детей 1-ой группы имела два максимума: первый, соответствующий пику содержания мочевины, мочевой кислоты, креатинина и других азотсодержащих продуктов, – при длине волны 240-244 нм и второй, соответствующий основному максимуму веществ плазмы крови, – при длине волны 282 нм. У больных с ВЗТК кривая имела несколько иной профиль и была расположена значительно выше с максимумом стояния при длине волны 242 нм. Одномоментное определение олигопептидов, дающих Лоуриположительную реакцию, позволило

количественно оценить меру активности протеолитических процессов в крови. Достоверное повышение значений ОП отмечено у больных с ВЗТК (рис. 3).

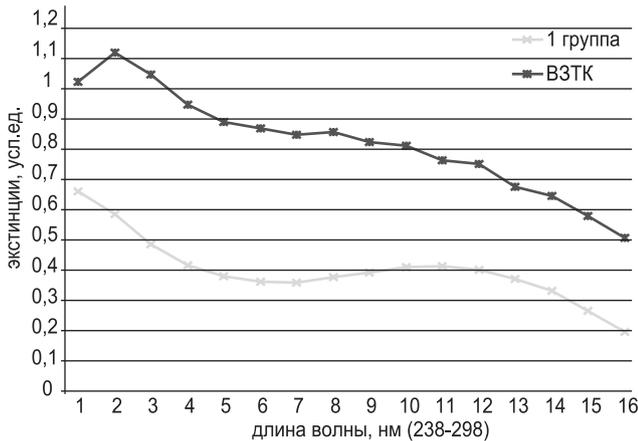


Рис. 2. Спектрограммы супернатантов мочи.

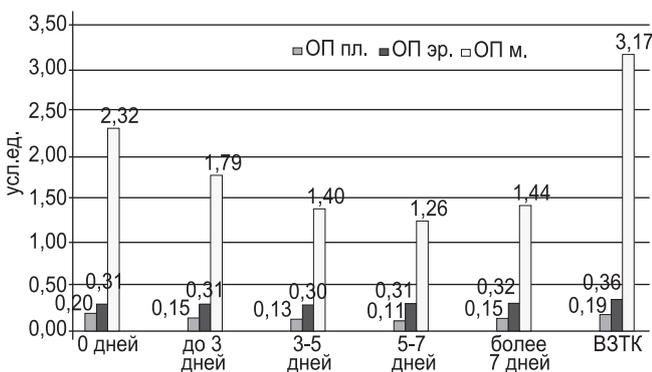


Рис. 3. Олигопептиды плазмы, эритроцитов и мочи.

Индекс токсемии являлся суммарным отражением содержания ВНСММ в каждой среде и адекватно характеризовал тяжесть токсикоза. Индекс интоксикации (ИИ) представлял собой сумму ИТ плазмы и эритроцитов. Он являлся интегральным показателем ЭИ крови и высчитывается по формуле: $ИИ = ВНСММ_{пл.} \times ОП_{пл.} + ВНСММ_{эр.} \times ОП_{эр.}$. Оба этих показателя были достоверно более высоким у детей с НЯК ($p < 0,05$).

Коэффициент степени эндогенной интоксикации (КСЭИ) рассчитывался как отношение ВНСММ крови и мочи и характеризовал адекватность выведения почками токсических веществ. Обратный ему показатель – коэффициент степени выведения токсинов (КСВТ) – представлял собой отношение ВНСММ мочи и крови. Коэффициент смещения спектрограммы плазмы (КССП), рассчитываемый как отношение интегральных показателей ВНСММ плазмы при длинах волн до и после 282 нм, и у больных с ВЗТК смещение спектрограммы плазмы было наиболее выраженным ($p > 0,05$).

Возрастание соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов (К1) у больных с ВЗТК свидетельствует о преимущественном накоплении ВНСММ в плазме из-за снижения сорбционной емкости эритроцитов ($p > 0,05$).

Отмечено наличие выраженной отрицательной корреляционной связи показателей ЭИ крови с уровнем сывороточного микроэлемента цинка (отметим значительное снижение уровня эссенциального микроэлемента цинка и увеличенное более

чем в 2,5 раза содержание свинца у всех больных). Наиболее тесной она была с фактором ЭИ эритроцитов ($r = -1$, $p = ,001$) и ВНСММ эритроцитов ($r = -0,999$, $p = 0,02$). Вероятно, вещества ВНСММ опосредованно влияют на уровень этого микроэлемента.

Таким образом, развитие хронической толстокишечной интоксикации протекает фазово и достигает максимальных значений у больных с ВЗТК.

Эндогенная интоксикация и взаимосвязанные с ней метаболические, иммунологические сдвиги, морфофункциональные нарушения в слизистой оболочке толстой кишки обосновывают необходимость и целесообразность применения препаратов из группы энтеросорбентов (ЭС). Лигниновый энтеросорбент полифепан получали 69 детей, из них 10 детей с НЯК. Доза полифепана составляла 0,5 г/кг в сутки, вводилась перорально в два приема за 2 часа до или через 2-3 часа после еды. Средняя продолжительность курса составляла 14 дней.

Применение в лечении ЭС оценивалось больными положительно, и ни у одного больного побочных явлений мы не наблюдали. Проведенный сравнительный анализ клинических симптомов заболевания показал, что у всех детей проводимая терапия к концу курса лечения дала положительные результаты. У больных с ВЗТК в лечебной группе улучшение общего самочувствия наступало на $7 \pm 2,4$, аппетита на $9 \pm 3,5$ день, в контрольной группе к 9 ± 3 и 13 ± 4 дню соответственно. Исчезновение колитического синдрома у больных с ВЗТК, получавших ЭС, было более быстрым. К концу курса ЭС диарея купирована у 50% больных, в то время как в контрольной группе у 33%. При использовании энтеросорбентов отмечалась определенная закономерность – чем чаще был стул, тем более выраженным был эффект от применения сорбента. После курса энтеросорбции больных с синдромом гемоколита стало меньше на 43%, в контрольной группе количество больных уменьшилось на 20%. Следовательно, использование ЭС у больных с ВЗТК позволило сократить время и объем кровопотери, ускорить наступление ремиссии, а механизм гемостатического действия сорбента связан с уменьшением воспалительных явлений в кишечнике. К концу лечения язвенные дефекты эпителизировались у 71,4% (10 пациентов), в контрольной группе – у 60% (3 пациента). Другие элементы воспаления слизистой (эрозии, отечность, рыхлость, зернистость) в основной группе уменьшились у 50% (7 пациентов), в контрольной группе – у 20% (1 больной). При этом ни в одном наблюдении эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки не ухудшилась. Сорбция токсических продуктов в кишечнике способствовала нормализации биологических реакций всего организма, что проявлялось нормализацией температуры, лабораторных показателей.

После курса энтеросорбции у детей с ВЗТК отмечено улучшение микробного пейзажа в виде снижения повышенного содержания условно-патогенных штаммов и исчезновения патогенной микрофлоры, а также значительного уменьшения числа детей с дефицитом бифидобактерий. Это сопровождалось улучшением показателей ЭИ, в частности, в виде выраженного



снижения ВНСММ плазмы, ИТ плазмы и К1 ($p < 0,05$). Наибольшие сдвиги отмечены при длинах волн 270, 294 и 298 нм. В моче, напротив, отмечалось увеличение количества ВНСММ практически на всех длинах волн, что свидетельствует об улучшении детоксикационной функции почек.

Сорбция токсинов и предотвращение их всасывания оказывали опосредованное иммунокорректирующее действие за счет предупреждения антигенной перегрузки иммунной системы, уменьшения метаболической нагрузки на другие органы детоксикации и экскреции, способствуя улучшению гуморальной среды и иммунного статуса. У детей, получавших полифепан, в отличие от контрольной группы, выявлено достоверное снижение в крови уровня ЦИК, относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов, Р-белков, повышение активности лизоцима сыворотки крови. Это сопровождалось вторичными позитивными реакциями: на фоне течения ЭС отмечена нормализация уровня МДА крови, активности ГТ и ГР эритроцитов, то есть улучшались адаптивно-компенсаторные процессы в системе метаболической антиоксидантной защиты.

Оказывая опосредованное иммунокорректирующее действие за счет снижения антигенной нагрузки иммунной системы, ЭС создавала условия для купирования воспалительных изменений в слизистой толстой кишки, что подтверждено данными эндоскопического и гистологического исследования. При морфометрическом исследовании в морфоструктуре слизистой оболочки толстой кишки отмечены позитивные изменения в виде снижения воспалительных и

дистрофических изменений с достоверными положительными сдвигами параметров клеточного состава эпителиального пласта и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки.

Таким образом, нами выявлено благоприятное влияние энтеросорбции на клиническое течение заболевания, которое сопровождалось снижением ЭИ и улучшением функционального состояния систем детоксикации, а также улучшением морфоструктуры слизистой оболочки толстой кишки и ее микробного пейзажа. Проведенное катамнестическое наблюдение в сроки от 3 до 15 месяцев выявило сохранение терапевтического эффекта в течение первых 3-6 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Дисс. докт. мед. наук. Москва; 1996. с. 189.
2. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врача 1995. с. 4-30.
3. Малахова М.Я., Оболенский С.В., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии. Вестн. хир. 1991; 3: 95-100.
4. Румянцев В.Г., Шигалева Н.Е. Неспецифический язвенный колит. В кн.: Детская гастроэнтерология (избранные главы). Под ред. А.А.Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М.; 2002. с. 542-554.
5. Федорова О.В. Клиническое значение эндогенной интоксикации у детей с хроническими заболеваниями толстой кишки: Дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород; 1999. с. 215.
6. Федулова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород; 2003. с. 177.