

Клинические аспекты диагностики и лечения жировой дистрофии печени у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом

Н.И.Урсова, Т.К.Тюрина, И.Е.Иванова,
Н.И.Дациева

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

Важнейшей задачей российского здравоохранения на современном этапе является разработка и осуществление комплексных научно-обоснованных программ по профилактике и лечению болезней детского возраста. Особое внимание уделяется инсулинозависимому сахарному диабету (ИЗСД), олицетворяющему в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем педиатрии. Это обусловлено в первую очередь высокой распространенностью и прогрессирующим течением данного заболевания.

На сегодняшний день единственным видом терапии сахарного диабета 1 типа является заместительная инсулинотерапия, требующая многократных инъекций и контроля гликемии, что однако не позволяет избежать специфических осложнений этого заболевания. Хронические осложнения ИЗСД делятся на ранние и поздние. Ранние осложнения проявляются симптомокомплексом, в который входят задержка темпов физического и полового развития и хроническое нарушение функции печени с формированием жировой дистрофии (ЖДП). При проведении активного скринингового обследования больных с ИЗСД для выявления гепатобилиарных осложнений в детской клинике МОНИКИ установлено, что распространенность ЖДП составляет 43% [4]. Тенденция роста распространенности ЖДП сохраняется и по сей день.

Печень одновременно является органом, который играет ведущую роль в липидном и углеводном метаболизме и органом-мишенью атерогенных дислипидемий [1, 2]. Самыми частыми причинами функциональных расстройств печени выступают ИЗСД, ожирение, артериальная гипертензия, хронический липогенный (метаболический) панкреатит, желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, стеатогепатит [3]. Морфогенез разных заболеваний, связанных с патологией липидного обмена, во многом обусловлен нарушениями взаимодействия гепатоцитов с обеспечивающей его функции системой синусоидальных клеток и нарушением кооперативных связей в самой этой системе. Карнейро Де Мур (2001) реализацию нарушений липидного метаболизма представил следующей схемой: I толчок – активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ); II толчок – экспрессия системы цитохрома P-450; III толчок – нарушение микробного сообщества в толстой кишке (эндотоксиноподобное увеличение ПОЛ).

Интенсивные научные исследования механизмов развития ЖДП позволили выделить этапность прогрессирования патологического процесса:

- жировая инфильтрация печеночных клеток (жировая дистрофия);
- воспалительно-некротические изменения с формированием фиброза гепатоцитов (жировая дистрофия с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ и фиброзом). Возможен переход НАСГ в цирроз с последующей необходимостью трансплантации печени [3].

Связь между стеатозом, стеатогепатитом и развитием фиброза до сих пор не изучена. Остается неясным, то ли накопление жиров в печени приводит к воспалению, то ли воспаление, обусловленное какими-то причинами, вызывает нарушение функции гепатоцитов, приводящее к стеатозу. Согласно имеющимся экспериментальным данным, инфильтрация жирными кислотами способствует образованию фиброзной ткани в печени. У кроликов при ЖДП, вызываемой введением холестерина, отмечено существенное повышение числа фибробластов. У мышей, получавших сбалансированный по белку и калориям корм с повышенным содержанием холестерина и холина, в печени увеличивалось количество гидроксипролина и гликозаминогликанов. С точки зрения патофизиологической последовательности и глубины изменений в печеночной ткани выделяют:

- активацию липоцитов печени (жирозапасающиеся клетки или клетки Ито) в субэндотелиальном пространстве Диссе;
- пролиферацию липоцитов и запуск каскада процессов образования фиброзной ткани в печени [3].

До настоящего времени среди ученых не сформировалось единого мнения о том, какие изменения происходят в гепатоцитах при нарушении углеводного обмена. Существуют противоречия в оценке клинической интерпретации ЖДП у детей, diskutabelными и сложными остаются определение степени выраженности факторов риска, степени прогрессирования воспаления и повреждения гепатоцитов, а также отсутствие четких дифференциальных критериев ЖДП и метаболического стеатогепатита, что диктует необходимость поиска инновационных подходов к диагностике и коррекции этих осложнений.

Из всего многообразия обсуждаемых механизмов развития стеатоза наиболее обоснованными и доказанными являются метаболические: гипергликемия и гиперлипидемия.

Состояние хронического дефицита инсулина определяется как результат неадекватной заместительной терапии, что убедительно доказано результатами наших комплексных клинко-эпидемиологических исследований, проведенных в Московской области [4]. Так, по данным областного регистра сахарного диабета, большинство детей (93%) имеют неудовлетворительные показатели компенсации (уровень гликозилированного гемоглобина >12%). С клинической точки зрения это выражается хронической гипергликемией, которая является основным инициирующим метаболическим фактором в развитии диабетического поражения печени. Следовательно, поиски методов достижения хорошего метаболического контроля и поддержания управляемой ремиссии, включающие и мероприятия по профилактике ранних осложнений сахарного диабета 1 типа, чрезвычайно актуальны.

Есть данные, что хроническая гипергликемия усиливает неферментное гликозилирование белков, что создает условия метаболического стресса. В подобной ситуации возрастает образование свободных радикалов, деструктивно действующих на клеточные мембраны многих тканей, в том числе печени.

Неферментное гликозилирование белков – это реакция между глюкозой и лизиновыми аминокислотными остатками циркулирующих или структурных белков, не

требуемая присутствия специфических ферментов. Наибольшее повреждающее действие оказывают необратимые конечные продукты гликозилирования, изменяющие структуру и метаболизм основных белков организма (коллагена, миеллина, кристаллина), а также ДНК.

Установлено также, что продукты необратимого гликозилирования реагируют с эндотелиальными и макрофагальными клетками, вызывая их повреждение. Это способствует повышению проницаемости эндотелиального барьера для низкомолекулярных веществ, а также выбросу прокоагулянтных факторов, что провоцирует тромботическую эмболизацию микроциркуляторного русла и развитие коагулопатий. Макрофагальные клетки участвуют в захвате и поглощении продуктов гликозилирования, при этом выбрасывая в ткани цитокины (ФНО- α , IL-1), которые в свою очередь инициируют деструктивные и склеротические изменения тканей.

Важной стороной вопроса является тот факт, что продукты необратимого гликозилирования образуются в организме больного ИЗСД достаточно быстро – в течение нескольких месяцев, после чего даже самая тщательная компенсация метаболических нарушений уже не способна устранить присутствие этих продуктов. Необратимость конечных продуктов неферментного гликозилирования объясняет продолжающееся прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений даже при очень хорошей компенсации СД.

Как показывают многолетние научные исследования, жир в печеночной клетке синтезируется из двух субстанций: жирные кислоты, которые поступают в печень из кишечника и подкожно-жирового слоя и моносахариды (глюкоза, галактоза, фруктоза). Выведение жира из гепатоцита происходит только в связанной с белком форме в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Для синтеза последних необходимы достаточное количество белка и нормальное функционирование ферментов и коферментов синтеза ЛПОНП. Избыточный бактериальный рост в кишечнике, обусловленный бактериальной деконъюгацией желчных кислот и нейтральных стеролов – причина нарушений процессов ферментативного гидролиза белков и синтеза витаминов, что опосредует возникновение дефицита белков, ферментов и коферментов, участвующих в синтезе ЛПОНП. Дисбаланс кишечной микрофлоры способствует тому, что промежуточные метаболиты всасываются и откладываются в виде излишков жира в печени [11].

Дополнительное негативное влияние в процессе формирования хронической гипергликемии может играть белок, который связывает жирные кислоты в эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника, повышает их абсорбцию из кишечника, усиливая их окисление при одновременном снижении утилизации глюкозы. Вследствие этого уменьшение в просвете кишечника уровня холестерина и желчных кислот индуцирует об-

разование различных гормонов, которые через энтеро-гепатическую циркуляцию стимулируют печеночный холестериногенез или превращение холестерина в другие химически очень активные стериды, прежде всего в желчные кислоты, которые могут повреждать биологические мембраны.

В последнее время широко обсуждается гипотеза о том, что холестериновый метаболизм имеет прямую, сложную по характеру, связь с грубыми изменениями в микробиоценозе кишечника. В этой связи большой научный интерес представляют данные о фундаментальной стабилизирующей роли доминантной микрофлоры в отношении метаболических составляющих гомеостаза холестерина. Важно, что микрофлора, обладая биоспецифической активностью, способна подвергать химической модификации стероидные гормоны, холестерол и растительные стеролы, деконъюгировать и дегидроксилировать желчные кислоты. Имеются убедительные доказательства того, что определенные бактериальные штаммы бифидобактерий переводят холестерин в копростанол и копростанон, которые подвергаются кишечной экскреции [11]. При нарушении этого регуляторного звена вследствие дисбактериозов развивается гиперхолестеринемия, которая, тем не менее, достаточно управляема и носит обратимый характер при назначении различных современных пробиотиков.

В результате проведенных клинических испытаний, серии экспериментальных работ на лабораторных моделях, доказано что детоксицирующая способность микрофлоры кишечника вполне сопоставима с аналогичной функцией печени. Эти два основных детоксикационных органа макроорганизма участвуют в процессах печеночно-кишечной рециркуляции различных органических и неорганических соединений. При этом комменсальные бактерии кишечника первыми вступают во взаимодействие со всеми субстанциями, попадающими в организм естественным путем [11]. Доказано, что при многих патологических состояниях появление дисбактериозов ЖКТ сигнализирует о серьезных метаболических и структурных повреждениях гепатоцитов. Таким образом, при ИЗСД имеется прямая причинно-следственная связь между ЖДП и кишечным дисбактериозом. Последний необходимо рассматривать как один из основных факторов риска развития ЖДП, более того, он должен определять правильную тактику лечения.

В настоящее время обсуждается еще один механизм гепатотоксичности гипергликемии – это прямое токсическое воздействие глюкозы на паренхиму печени. Известно, что прямая глюкозотоксичность связана с активацией протеинкиназы С (ПК-С). Этот фермент в норме регулирует сосудистую проницаемость, контрактильность, процессы пролиферации клеток, синтез веществ базальной мембраны сосудов, активность тканевых факторов роста. В условиях гипергликемии при СД про-

Информация о препарате	ХИЛАК® ФОРТЕ (Германия, ratiopharm) Капли 30 и 100 мл
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ	зыря и печени; аллергические кожные болезни (крапивница, экзема), лечение реконвалесцентов сальмонеллеза (в том числе детей грудного возраста).
Восстанавливает микрофлору кишечника, стимулирует синтез эпителиальных клеток кишечной стенки, нормализует pH и водно-электролитный баланс в просвете кишечника, восстанавливает синтез витаминов группы В и К, усиливает местный иммунитет.	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
ПОКАЗАНИЯ	Внутри, до или во время еды, с небольшим количеством жидкости, три раза в сутки. Взрослым – по 40–60 капель на один прием, детям – по 20–40 капель; детям грудного возраста – по 15–30 капель. После улучшения состояния суточную дозу можно уменьшить в два раза.
Нарушения физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии). Синдром недостаточности пищеварения, диспепсия, диарея, метеоризм, запор, гастроэнтерит, колит, гипо- и анацидные состояния (в том числе при беременности). Энтерогенные заболевания желчного пу-	Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

исходит выраженная деятельность ПК-С и, следовательно, активируются все контролируемые этим ферментом процессы: повышается проницаемость сосудистых стенок, ускоряются процессы склерозирования тканей, нарушается внутриорганный гемодинамика. Другой важный эффект ПК-С в условиях гипергликемии – инициирование процессов перекисного окисления липидов, которые оказывают существенное цитотоксическое действие.

Симптомов, свойственных заболеваниям печени, у большинства больных с ЖДП нет. Только некоторые дети отмечают неопределенное ощущение дискомфорта, боль в его правом верхнем квадранте живота, диспепсические явления или общую слабость, недомогание.

Распознавание начальных стадий ЖДП часто вызывает большие затруднения [4]. Важнейшей универсальной частью комплексного обследования больного является хорошо собранный анамнез. На первом этапе необходимо определить этиологический фактор или факторы риска развития патологии со стороны гепатобилиарной зоны (сахарный диабет, ожирение, нарушения питания, лекарства, избыточный бактериальный рост кишечных бактерий с наличием их транслокации и др.). Чаще всего при обследовании ребенка с гепатозом пальпаторно отмечается увеличение печени без симптомов, характерных для хронических заболеваний печени. Иногда обнаруживается умеренно выраженный цитолитический синдром – повышение в 1,5–2 раза активности АЛТ и АСТ в крови. Активность щелочной фосфатазы изменяется менее чем у половины больных, уровень билирубина повышается редко, белково-синтетическая функция печени сохранена, содержание альбумина и протромбина, как правило, в пределах нормы и снижается только при развитии цирроза печени. Гиперлипидемия

выявляется у 20–80% больных, характерно, что гипертриглицеридемия развивается чаще, чем гиперхолестеринемия. В целом изменения биохимических параметров не коррелируют со степенью стеатоза и фиброза печени, они неспецифичны и отражают лишь факт повреждения печени [3, 4].

В связи с ограниченными возможностями клинической диагностики, а также инвазивными, дорогостоящими, трудоемкими гистологическими исследованиями по определению воспаления, фиброза в биоптатах печени имеются сложности реализации полученных результатов в широкой медицинской практике. Поэтому актуально использование таких диагностических технологий, как УЗИ печени с доплерографией печеночных и портальных сосудов, сцинтиграфия, КТ, МРТ печени. При эхографическом обследовании выявляются жировая инфильтрация печени, в семиотику которой входят компактное расположение эхосигналов, повышение эхогенности паренхимы, обеднение сосудистого рисунка (белая печень). Размеры селезенки на стадии ЖДП обычно не изменены. Другие инструментальные методы (КТ, МРТ) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. С помощью эзофагогастродуоденоскопии исключается варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз. Анализ фекалий на дисбактериоз дает информацию о качественном и количественном составе микрофлоры дистальных отделов толстой кишки. В последние годы высокоэффективным считается метод жидкостной хроматографии, который позволяет создать микробный метаболический «паспорт» при различных заболеваниях и использовать результаты в оценке эффективности проводимого лече-

С Хилаком форте кишечнику комфортно!



ХИЛАК форте

Капли жизни для здоровья
Вашего кишечника

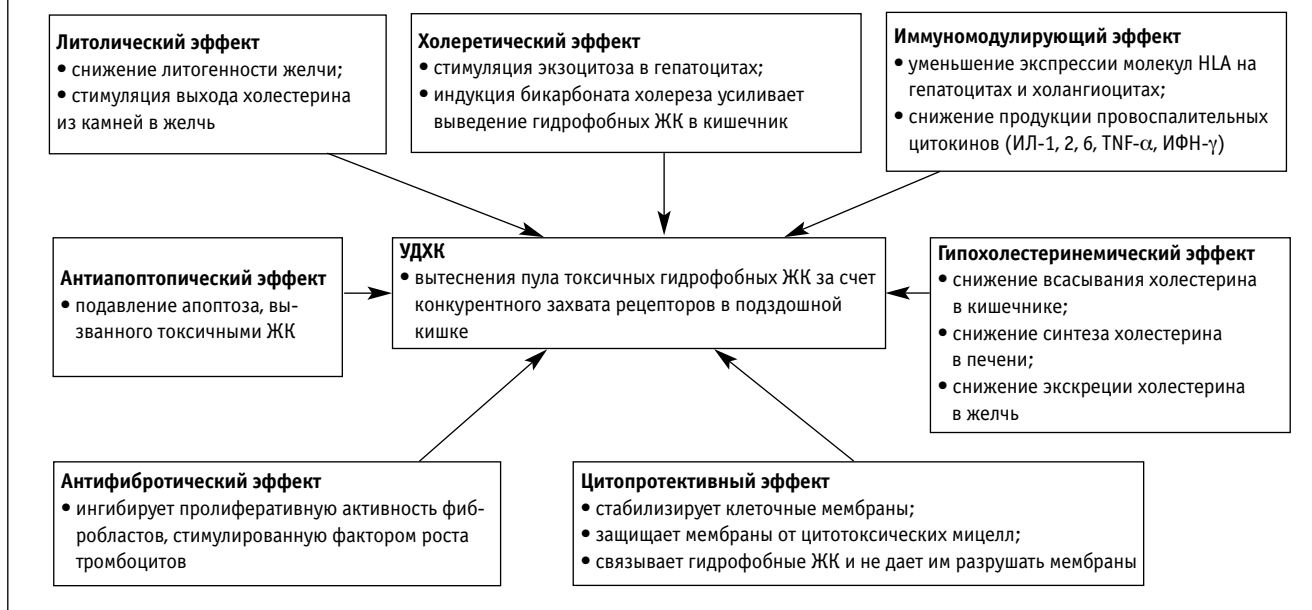
- Восстанавливает равновесие кишечной микрофлоры
- Комплексное лечебное действие
- Безопасное применение в любом возрасте

С первого дня
антибиотикотерапии

ratiopharm

Немецкое качество. Доступная цена.

Фармакологические эффекты урсодеоксихолевой кислоты



ния. Показанием для назначения анализа кала на дисбактериоз могут быть результаты копрологического исследования, которое до настоящего времени не потеряло своей актуальности и является стандартным, физиологичным методом.

Наиболее перспективным и экономичным для национального здравоохранения направлением в развитии современной диабетологической помощи является профилактика ЖДП. Такая профилактика возможна лишь при следующих условиях:

- при качественном метаболической контроле (идеальная компенсация ИЗСД, начиная с дебюта заболевания. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) не должен превышать 7,0%);
- при своевременной диагностике ИЗСД;
- при своевременном назначении патогенетической терапии ЖДП, основанной на применении гепатопротекторов и пробиотиков.

Изменение образа жизни лежит в основе успешного лечения ЖДП. У больного необходимо сформировать устойчивую мотивацию, направленную на длительное выполнение рекомендаций по питанию, физическим нагрузкам, приему лекарственных препаратов.

Питание должно быть частым, пищу следует принимать малыми порциями (обычно 3 основных приема пищи и 2–3 промежуточных) при суточной калорийности не более 1500 ккал. Снижение содержания жиров в потребляемой пище до 20–30% и доли углеводов до 40–45% способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению липидного профиля. При этом из пищи необходимо исключить в первую очередь продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, конфеты, мед, шоколад и др.), поскольку именно они способствуют повышению секреции инсулина поджелудочной железой, а также более скорому развитию внутрисекреторной недостаточности органа.

Одним из направлений терапии является регулярная мышечная активность ребенка, которая, как установлено, приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинозависимость. Для достижения терапевтического эффекта необходимо ежедневно практиковать 30-минутную интенсивную ходьбу или 3–4 раза в неделю проводить 20–30-минутные пробежки.

В комплексном лечении больных с ИЗСД, осложненным ЖДП, гепатопротекторам отводится важная роль. Обширная литература об этих лекарственных средствах

позволяет считать их использование в рассматриваемых случаях патогенетически обоснованным. Одной из наиболее эффективных представителей этой фармакотерапевтической группы является урсодеоксихолевая кислота (УДХК – Урсосан®, Урсофальк®). УДХК имеет клинически значимые преимущества, заключающиеся в том, что поставляет в организм природную нетоксичную желчную кислоту в «готовом» виде, которая обеспечивает препарату, с одной стороны, физиологическое действие, с другой – широкий спектр терапевтических свойств, что позволяет максимально оптимизировать лечебный процесс. В режиме ежедневного приема препарата УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и создает высокие плазменные концентрации. Фармакологические эффекты УДХК связаны со следующими доказанными механизмами действия, представленные на рисунке [12–14].

Особое место среди большого количества биологически активных веществ занимают лекарства, содержащие эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале® форте, Эссливер форте) [15]. Известно, что мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие достигается путем непосредственного встраивания их молекул в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного биослоя мембран. Насыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется их проницаемость. Экзогенные фосфолипиды активируют расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты. Это, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, повышая ее детоксикационный и экскреторный потенциал.

Гепатозащитное действие эссенциальных фосфолипидов основывается также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Восстанавливая количество и нормальное расположение полиненасыщенных жирных кислот в мембране гепатоцитов, эссенциальные фосфолипиды уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым, снижая скорость образования свободных радикалов.

Установлено, что фосфатидилхолин значительно ускоряет восстановление печени при токсическом воздействии, замедляет фиброз и жировую инфильтрацию

ткани печени, увеличивает синтез клетками РНК и белка, ускоряет регенерацию.

К настоящему моменту не вызывает сомнений тот факт, что высокотехнологичные пробиотики являются самым эффективным патогенетически оправданным методом профилактики и коррекции дисбиотических расстройств в микрофлоре ЖКТ человека [16]. Вместе с тем, это базисное направление в лечебных мероприятиях остается для широкого круга специалистов, занимающихся повседневной клинической практикой, актуальным, несмотря на наличие большого количества препаратов и множество исследований, подтверждающих их эффективность. Богатый арсенал имеющихся пробиотиков: монокомпонентные, поликомпонентные и сорбированные пробиотики, содержащие бифидобактерии, лактобациллы, эшерихии, энтерококки и апатогенные представители родов *Bacillus*, *Aerococcus* и *Saccharomyces*, обеспечивает достаточные возможности их выбора. Однако в основе адекватной коррекции дисбактериозов должны лежать доказанные в ходе проведенных контролируемых клинических исследований эффективность и безопасность тех или иных пробиотиков (линекс®, бифиформ®, энтерол, бифилиз, аципол). Для каждой из этих групп препаратов существуют четкие рекомендации в применении, связанные в основном со степенью тяжести дисбиотических нарушений конкретного пациента.

Представителем жидких форм пробиотических препаратов является Хилак® форте. Популярность его в педиатрии обусловлена фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, обеспечивающими убедительные доказательства терапевтической эффективности, безопасности и возможности назначения длительными курсами [17–23].

С точки зрения фармакокинетики специфические особенности химической структуры Хилак® форте качественно отличают его от всех других пробиотиков. Как известно, основу данного препарата составляют метаболиты *Lactobacillus acidophilus*, *L.bhelveticus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и прочие ингредиенты (молочная, фосфорная и лимонная кислоты, фосфорнокислый натрий и калий), что позволяет им при попадании в ЖКТ сразу же оказывать регулирующий эффект в отношении функционального состояния кишечника, его микрофлоры, а также экологического баланса других биотопов. Современные научные данные свидетельствуют о том, что в результате перорального применения, Хилак® форте обеспечивает эрадикацию большинства гнилостных и газообразующих микроорганизмов (стафилококки, протеи, клебсиеллы, дрожжевые грибы и др.), способствует регенерации физиологической флоры кишечника биологическим путем, что выражается стабилизацией или нормализацией общего уровня короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) и их соотношений в кале. Установлено, что при этом создаются оптимальные условия для роста ферментирующих бактерий, первичной мишенью для которых являются продукты метаболизма исходного субстрата (Хилак® форте), а конечными продуктами ферментации – SCFA. При этом следует иметь в виду, что на долю SCFA приходится большое число физиологических функций, одна из которых – метаболизм липидов и углеводов в печени [5–10].

Применение Хилак® форте ассоциировано с достоверным восстановлением архитектоники слизистой оболочки толстой кишки. Указанный вывод был сделан при исследовании группы больных с неинфекционным колитом, у которых введение пробиотика приводило к значительному ускорению процесса обновления эпителиального пласта, снижению степени выраженности воспаления, репарации слизистой оболочки толстой кишки [18].

Как и некоторые современные пробиотики, Хилак® форте способен оказывать воздействие на различные системы организма, повышая его адаптационные возможности, противоинфекционную и антитоксическую резистентность. Очень важно, что пробиотик не имеет клинически значимых лекарственных взаимодействий, может применяться на фоне антибиотиков и цитостатиков, снижая их побочное (дисбиотическое и токсическое) действие [19, 20].

Многомерность клинических эффектов пробиотика значительно расширила область его применения. Так, углубленное изучение механизмов действия Хилак® форте позволило подойти к оптимальному решению проблемы липидного дистресс-синдрома в хирургии [21]. В этих исследованиях были обнаружены выраженные нарушения функции печени, характерные для ЖДП. Показатели метаболизма печени находились в прямой корреляционной зависимости с уровнями и профилями SCFA в кале, а также величиной анаэробного индекса. Терапия препаратом Хилак® форте проводилась в течение 2–6 мес в зависимости от тяжести нарушений. Препарат, восстанавливая структурно-метаболические нарушения микробиоценоза толстой кишки при липидном дистресс-синдроме, способствовал нормализации метаболических функций печени [21, 22].

Таким образом, доказательные исследования и опыт практических врачей свидетельствуют о том, что Хилак® форте характеризуется строгим регламентированием терапевтических эффектов, обладает интегральным спектром биологической активности и способствует нормализации многих гомеостатических показателей организма. Именно поэтому ряд ведущих клиницистов и микробиологов считают, что пробиотики (в частности, Хилак® форте) должны шире применяться в педиатрической практике.

С целью изучения функционального состояния печени у больных с ИЗСД на базе педиатрического отделения МОНИКИ было обследовано 116 детей, в возрасте от 1 года до 15 лет, с длительностью заболевания от нескольких месяцев до 5 и более лет. При изучении целевых параметров анамнеза и клинических данных оказалось, что пик манифестации ИЗСД приходится на возраст 10–11 лет. На период обследования у пациентов отмечались клинические признаки декомпенсации, кетоацидотических и гипогликемических состояний.

В работе использован комплекс клинических, функциональных и биохимических методов исследования. Клинический метод включал изучение анамнеза, сведений о проводимых ранее обследованиях ребенка в амбулаторных и стационарных условиях и эффективности терапии. Состояние ЖКТ оценивали в соответствии с современными протоколами диагностики: по данным ультразвукового исследования внутренних органов, результатам эзофагогастродуоденоскопии, по данным биохимического и копрологического исследований.

При анализе группы больных с ИЗСД у 50 детей (43%) обнаружена ЖДП вне зависимости от длительности и тяжести течения основного заболевания. У большинства обследованных пациентов (64%) выявлялись жалобы на боли в правом подреберье, в эпигастриальной области, в левом подреберье и без локализации. Из диспепсических проявлений наиболее часто фиксировались метеоризм, сухость во рту, отрыжка воздухом (56%). На слабость, недомогание, быструю утомляемость предъявляли жалобы 24 ребенка (48%), причем астенический синдром был выраженным с существенным понижением уровня физического компонента здоровья. У всех больных отмечалась гепатомегалия различной степени выраженности с мягким, в большинстве случаев закругленным и слабо болезненным краем печени, селезенка при этом не определялась.

По данным лабораторного исследования, гликозилированный гемоглобин составил $9,6 \pm 3,7\%$, что свидетельствует о хронической гипергликемии. Нарушение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы по низкому уровню С-пептида ($1,6 \pm 0,8$ нг/мл) выявлено у большинства больных с ЖДП (76%).

Для больных ИЗСД и ЖДП характерно повышение уровня щелочной фосфатазы ($426,2 \pm 1,3$ Е/л), общего холестерина ($7,86 \pm 0,15$ ммоль/л), триглицеридов ($4,26 \pm 0,19$ ммоль/л) и липопротеидов низкой плотности ($3,4 \pm 0,1$ ммоль/л), что с позиций современной липидологии означает тяжелую форму течения дислипидотеидемии и связанных с ней поражений органов-мишеней.

При проведении трансабдоминального УЗИ, помимо умеренной тотальной гепатомегалии с неравномерным повышением эхогенности паренхимы печени, обеднением сосудистого рисунка, определялись: увеличение объема желчного пузыря, преобладание гипокинетического типа дисфункции желчного пузыря в сочетании с билиарным сладжем и высокой частотой дисформии желчного пузыря (соответственно у 43, 21, 29, 18, 19 больных).

При биохимическом анализе микрофлоры у пациентов было выявлено снижение общего количество SCFA в 1,5 раза. Уровень уксусной кислоты (C2) был меньше относительно нормальных значений на 48%, пропионовой (C3) – на 28%, масляной (C4) – на 21%, т.е. дефицит SCFA следует рассматривать как проявления тяжелых дисбиотических сдвигов, затрагивающих основные бактериальные классы, а именно – бифидобактерии, бактероиды, фузо- и эубактерии.

По результатам анализа кала на дисбактериоз нарушения микробиоценоза толстой кишки были обнаружены у всех больных с ЖДП и выражались снижением количественного содержания бифидо- и лактофлоры с пролиферацией различных представителей условно-патогенных микроорганизмов (клебсиелла, энтеробактер, цитробактер, протей, стафилококк и др.).

Степень расстройства пищеварительной, ферментовыделительной, всасывательной и двигательной функций кишечника косвенно оценивали по результатам копрологического исследования. При анализе выявлено наличие большого количества соединительной ткани, грубой растительной клетчатки, поперечно исчерченных мышечных волокон, жирных кислот, мыл, зерен крахмала, слизи, йодофильной флоры.

Лечение нарушений функции печени начиналось только после достижения компенсации углеводного обмена, стабилизации клинического состояния больных и включало в себя два направления:

1 – воздействие на печеночные звенья патогенеза (восстановление метаболических процессов в гепатоците, увеличение белково-синтетической функции печени, повышение содержания детоксицирующих и антиоксидантных субстратов в гепатоцитах, увеличение содержания и активности ферментов и коферментов, обеспечивающих синтез ЛОНП, замедление фиброгенеза и стимуляция экскреции с желчью ксенобиотиков);

2 – воздействие на кишечные звенья патогенеза (нормализация состава кишечного биоценоза и восстановление процессов пищеварения и всасывания).

Комплексная гепатометаболическая терапия состояла из Эссесциале форте по 1 капсуле 3 раза в день, липоевой кислоты в суточной дозе 50 мг в 2 приема, тиамин в суточной дозе 50 мг в 2 приема, рибофлавина в суточной дозе 20–30 мг в 3 приема, Триовита по 1 капсуле в сутки, Хилак® форте 30–40 капель 3 раза в день и электрофореза с магнием на область печени – курсом 10–12 ежедневных процедур.

Установлено, что в результате применения комплексной гепатометаболической терапии у всех больных от-

мечалось улучшение общего состояния, исчезли предъявляемые жалобы. Дети выписывались на амбулаторное лечение с назначением комплексной липидокорректирующей терапии: урсосан (13 мг/кг массы тела в сутки), в среднем по 1 капсуле 3 раза в день после еды курсом 6 мес + Хилак® форте по 40–50 капель 3 раза в день в межприемный период по 2 мес в квартал, с последующим поступлением в педиатрическое отделение МОНИКИ для динамического обследования и коррекции выявленных нарушений. Участковые врачи и эндокринологи должны будут обратить внимание больных на необходимость четко соблюдать эти рекомендации.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчных путей Геотар-Медицина. 2002; 1–19.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра. 2003; 419.
3. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2009; 1: 14–19.
4. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Лебедева А.В. Клинико-функциональные нарушения печени у детей с сахарным диабетом 1 типа // Consilium medicum «Механизмы формирования метаболических заболеваний печени и принципы их коррекции», экстравыпуск, 2002; 8–9.
5. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract // Microbial. Ecol. Health. Dis. 2000; 2: Suppl: 240–246.
6. Stark P.L., Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life // J. Med. Microbiol. 1982; 15 (2): 189–203.
7. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минускин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив, 2001; 2: 67–72.
8. Ардатская М.Д. Метаболические эффекты пищевых волокон // Академическая школа им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», 2001; 91–102.
9. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999; 1: 66–70.
10. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микробиологических нарушений у детей. М.: 2002; 148.
11. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health // Bulletin of the IDF. 1996; 313: 36–42.
12. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum. 2003; 5: 6: 318–322.
13. Минускин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога (методическое пособие). М.: 2009; 19.
14. Урсова Н.И. Функциональные расстройства билиарного тракта у детей: современные взгляды и практические рекомендации (учебное пособие). М.: 2009; 72.
15. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени (методические рекомендации) / Под общей редакцией А.Л. Ракова. М.: 2006; 22.
16. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health // J. Nutr. 2000; 130: 2S Suppl: 396S–402S.
17. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М.: Тверь: ООО Издательство Триада, 2007; 64.
18. Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Партин О.С., Соловьева А.И., Блохина Т.А. Применение Хилак-форте у больных острыми и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и дисбактериозом кишечника. Материалы IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: 2001; 262.
19. Парфенов А.И. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: вопросы лечения и профилактики // Consilium Medicum. 2001; 4: 6: 298–300.
20. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит // Consilium Medicum. 2002; Выпуск 2: 24–27.
21. Петухов В.А., Каралкин А.В., Думпе Л.Э., Туркин П.Ю. Нарушение функции печени при липидном дистресс-синдроме в хирургии и их коррекция препаратом Хилак-форте. Материалы X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: 2002; 348.
22. Петухов В.А., Каралкин А.В., Думпе Л.Э., Туркин П.Ю. Нарушение функции печени при желчнокаменной болезни и их коррекция препаратом Хилак-форте. Материалы X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: 2002; 348.
23. Урсова Н.И., Римарчук Г.В. Опыт лечения функциональных запоров у детей. Материалы конференции педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии». М.: 2000; 168.