

О.В. Федорова, Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, В.Н. Копейкин, Л.В. Коркоташвили

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии

Патогенетическая сорбционная терапия эндогенной интоксикации воспалительных заболеваний кишечника у детей

Контактная информация:

Федорова Ольга Всеволодовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки» Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии

Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, тел.: 8 (831) 436-67-06, e-mail: olgafedorova@mail.ru

Статья поступила: 30.04.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

34

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

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, вещества низкой и средней молекулярной массы, энтеросорбенты, дети.

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей, к которым относятся неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона, остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии, в частности, из-за наличия тяже-

лых, инвалидизирующих форм, резистентных к проводимой терапии. Эти две болезни объединяет сходство патогенетических механизмов и единые подходы к медикаментозной терапии. Современное течение ВЗК у детей характеризуется возникновением болезни

O.V. Fedorova, E.N. Fedulova, O.A. Tutina, V.N. Kopeykin, L.V. Korkotashvili

Scientific Research Institute of Pediatric Gastroenterology, N. Novgorod, Russia

Sorption pathogenetic therapy of endogenous intoxication of pediatric chronic inflammatory bowel diseases

Gut endotoxemia caused by penetration of bacterial and metabolic toxins from chyme on the background of increasing permeability of gut wall is of great importance in pathogenesis of chronic inflammatory bowel diseases (nonspecific ulcerative colitis — NUC and Crohn's disease). It is accompanied by disturbance of regulating homeostasis system with the following disturbances of organs and systems of intoxication. 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). Taking into consideration the peculiarities of children endotoxemia with, we suggested pathogenetic absorption therapy. Therefore, the therapeutic complex was added enterosorbent therapy, which absorb exogenous and endogenous toxins and, moreover, positive influence for composition of intestinal microflora. Prominent clinical effect was accompanied by positive dynamics of laboratory-instrumental parameters.

Key words: endogenous intoxication, inflammatory bowel diseases, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, low and medium molecular weight peptides, enterosorbents, children.

в более раннем возрасте, увеличением протяженности и активности поражения кишечника, более высокой частотой появления активных и стойких внекишечных проявлений [1, 2].

Хотя на сегодня накоплен достаточно обширный материал по раскрытию патогенетической сущности ВЗК, представления о патогенезе этих заболеваний у детей достаточно сложны, зачастую противоречивы. Повышение эффективности современной терапии невозможно без учета отдельных, вновь уточняемых звеньев патогенеза. Одно из них связано с развитием эндогенной интоксикации. Возникновение эндогенной интоксикации у детей с ВЗК обусловлено повышенной проницаемостью кишечной стенки, степень которой зависит от распространенности, глубины и характера поражения толстой кишки.

Синдром эндогенной интоксикации обусловлен деструктивными и обменными процессами, в результате которых в жидкостях и тканях организма накапливаются в физиологических концентрациях промежуточные и конечные продукты нормального обмена веществ, а также продукты нарушенного метаболизма, оказывающие токсическое влияние и вызывающие дисфункцию различных органов и систем.

Механизм развития эндогенной интоксикации у больных ВЗК обусловлен поступлением эндогенных патологических субстанций из очага их образования (толстая кишка) через кровь в органы фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система), органы выведения (печень, почки, легкие, кожа), а также органы и ткани депонирования патологических субстанций (жировая ткань, нервная, костная ткань, органы эндокринной системы, лимфоидная ткань).

Вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) большинством авторов рассматриваются как универсальные маркеры эндогенной интоксикации. Они представляют собой более 200 наименований веществ различной природы с молекулярной массой до 10 000 Д, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме.

Указанные вещества можно подразделить на 2 фракции: катаболическую и анаболическую. В физиологических условиях, как концентрация, так и распределение ВНСММ поддерживаются в организме на постоянном и индивидуальном уровне. При этом они распределяются 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.

Клинические симптомы эндогенной интоксикации при ВЗК неспецифичны. Это так называемые «общие», во многом субъективные, симптомы: слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, головная боль; нарушение сна, плохой аппетит, похудание, потливость; эмоциональная лабильность как проявление нейротоксикоза; общая температурная реакция и т. д.

Проведенное нами исследование было выполнено в 2 этапа: на 1-м была изучена выраженность эндоген-

ной интоксикации у пациентов с ВЗК; на 2-м — оценена детоксикационная эффективность энтеросорбции.

Обследовано 65 больных в возрасте от 5 до 17 лет с хронической толстокишечной интоксикацией. 1-ю группу составили 40 детей с хроническим обстипационным синдромом (запоры до 7 дней), во 2-ю вошло 25 больных с ВЗК.

У детей 1-й группы хронический обстипационный синдром был обусловлен аномалией толстой кишки (долихосигма в стадии суб- или декомпенсации). Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона в соответствии с классификацией различали по локализации, степени тяжести, активности и течению. Кроме этого, указывали наличие внекишечных проявлений, осложнений, сопутствующих заболеваний.

Обследование больных проводилось в соответствии со стандартами медицинской помощи для данных категорий больных. При клиническом обследовании больных особое значение придавали наличию и выраженности проявлений общей интоксикации, в том числе нарушению общего состояния (ухудшение сна, беспокойство, недомогание, слабость, головные боли, снижение успеваемости, немотивированный субфебрилитет) и наличию трофических нарушений (снижение эластичности и сухость кожных покровов, дистрофические изменения волос и ногтей, периорбитальный цианоз).

Эндогенная интоксикация оценивалась до и после проведенного курса лечения по содержанию вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах, плазме и моче методом М. Я. Малаховой и соавт. [3].

У наблюдаемых больных было выявлено, что в начальной фазе интоксикации увеличивалась сорбционная емкость эритроцитов без подъема концентрации ВНСММ в плазме крови. Во второй фазе происходило умеренное увеличение концентрации ВНСММ как в плазме крови, так и эритроцитах. В третьей фазе концентрация ВНСММ на эритроцитах оставалась неизменной, а в плазме крови нарастала, достигая значительных величин. Наконец, в четвертой фазе снижалась концентрация ВНСММ на эритроцитах (вероятные изменения структуры мембран) и росло их содержание в плазме крови. Пятая, терминальная стадия эндогенной интоксикации, характеризовалась значительным повреждением мембран, сопровождающимся снижением содержания ВНСММ как на эритроцитах, так и в плазме крови [4].

Профиль спектрограммы эритроцитов имел вид гиперболы с максимумом экстинкции 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 ВЗК было в 1,5 раза выше, чем у детей с запорами. Профили самих спектрограмм по форме были практически одинаковы, при этом площади поверхности под кривыми наибольшими были у больных с ВЗК (рис. 1).

Определение содержания ВНСММ в моче позволило оценить детоксикационные возможности организма. При НЯК содержание ВНСММ в моче было достоверно выше, чем у детей с запорами. Спектрограмма мочи (рис. 2) у детей 1-й 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 ВЗК кривая имела несколько иной профиль и была расположена значительно выше с максимумом стояния при длине волны 242 нм.

Рис. 1. Спектрограммы плазмы крови детей с запорами и ВЗК

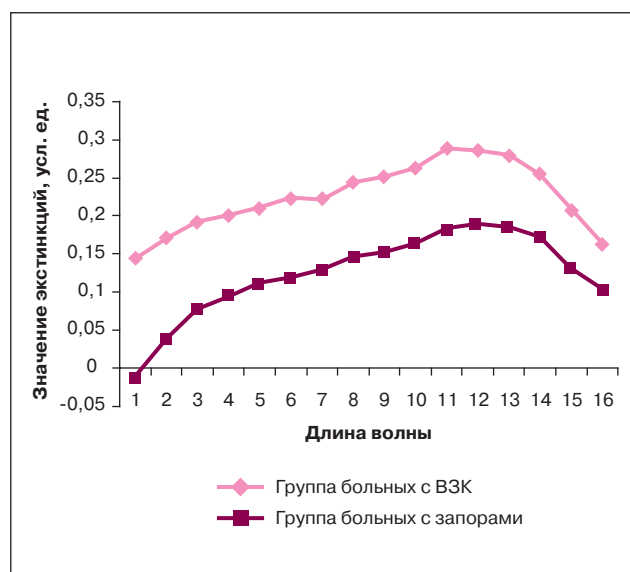
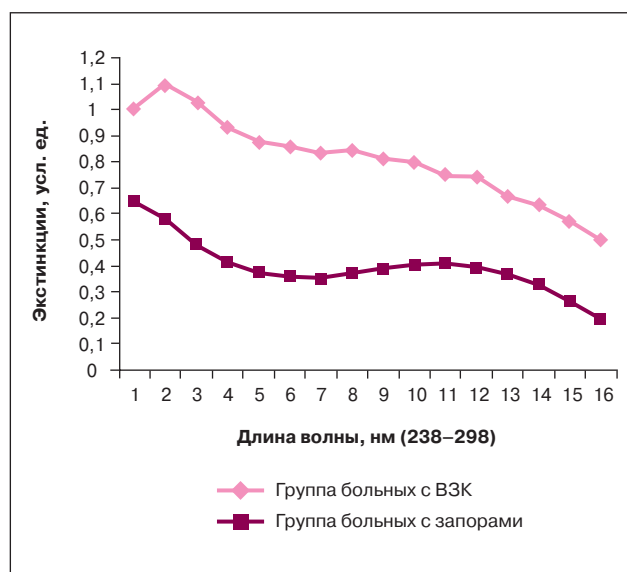


Рис. 2. Спектрограммы супернатантов мочи



Индекс токсемии (ИТ) являлся суммарным отражением содержания ВНСММ в каждой среде и адекватно характеризовал тяжесть токсикоза. Индекс интоксикации (ИИ) представлял собой сумму ИТ плазмы и эритроцитов. Оба этих показателя были достоверно более высокими у детей с ВЗК ($p < 0,05$). Увеличение соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов (K_1) у больных с ВЗК свидетельствовало о преимущественном накоплении ВНСММ в плазме из-за снижения сорбционной емкости эритроцитов ($p < 0,1$).

Эндогенная интоксикация и взаимосвязанные с ней метаболические, иммунологические сдвиги, морфофункциональные нарушения в слизистой оболочке толстой кишки обосновывают необходимость и целесообразность применения лечебных препаратов из группы энтеросорбентов. Больным с ВЗК, помимо соблюдения диеты (стол № 4 по Певзнеру), назначали патогенетическую противовоспалительную терапию, параллельно с которой проводилась коррекция микроциркуляторных, метаболическо-гипоксических, иммунологических, дисбиотических нарушений.

15 детям (основная подгруппа) с ВЗК с детоксицирующей целью была проведена энтеросорбция, 10 других пациентов указанный препарат не получали и составили контрольную подгруппу.

Энтеросорбент «Энсорал» содержит в качестве основного активного компонента (95%) фармацевтическую субстанцию микроволокнистого углерода, полученного по специальной технологии из экологически чистой природной целлюлозы. Он обладает высокой биологической совместимостью, не накапливается в желудке, не проникает за пределы кишечника и полностью удаляется из него в течение 8–16 ч после приема, не вызывает негативных реакций со стороны слизистой оболочки пищеварительного тракта. При продолжительном приеме препарата в организме не снижается уровень содержания белка, витаминов, микроэлементов при параллельном мощном детоксицирующем действии. Фиксируя на поверхности угловых микроволокон часть пищеварительных ферментов, этот препарат способ-

ствует появлению дополнительных центров пищеварения в кишечнике, что приводит к полному гидролизу пищевых белков и препятствует попаданию белковых антигенов в кровь.

Препарат назначался по 0,5 г 2 раза в день в течение 10 дней за 1,5–2 ч до еды или через 2–3 ч после еды или перорального приема лекарственных препаратов. Ни у одного больного побочных явлений не наблюдалось. Проведенный сравнительный анализ клинических симптомов заболевания показал, что у всех детей проводимая терапия к концу курса лечения дала положительные результаты. У больных основной подгруппы улучшение общего самочувствия наступало на $7 \pm 2,4$ день, аппетита — на $9 \pm 3,5$, у остальных детей — к 9 ± 3 и 13 ± 4 дню, соответственно ($p < 0,05$). Исчезновение колитического синдрома у больных основной подгруппы было более быстрым. К концу курса терапии диарея была купирована у 50% больных, в то время как без приема препарата — у 33% ($p < 0,05$). При использовании энтеросорбента отмечалась определенная закономерность — чем чаще был стул, тем более выраженным был эффект от применения препарата. После курса энтеросорбции больных с синдромом гемоколита стало меньше на 43%, в контрольной подгруппе количество больных уменьшилось на 20% ($p < 0,05$). Следовательно, использование энтеросорбции у больных с ВЗК 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% пациентов, в контрольной группе у 60%. Другие элементы воспаления слизистой оболочки (эрозии, отечность, рыхлость, зернистость) в основной подгруппе уменьшились у 50%, в контрольной — у 20% больных ($p < 0,05$). 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 и лабораторных показателей.

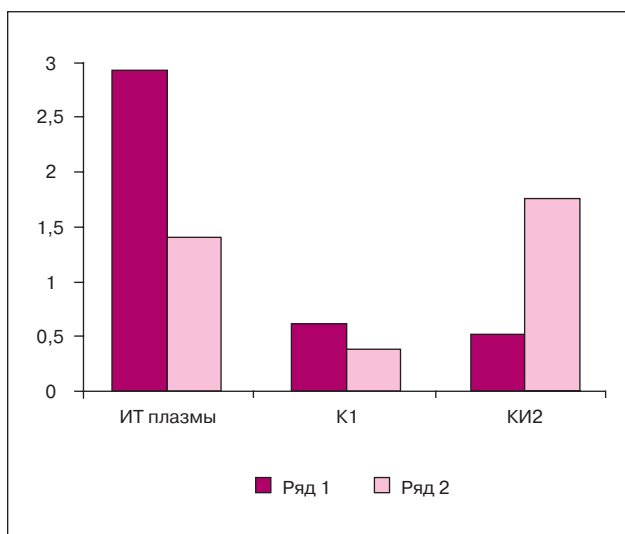
После курса энтеросорбции у детей с ВЗК отмечено улучшение микробного пейзажа в виде снижения повышенного содержания условно-патогенных штаммов и исчезновения патогенной микрофлоры, а также значительного уменьшения числа детей с дефицитом бифидобактерий. Это сопровождалось улучшением показателей эндогенной интоксикации, в частности, в виде выраженного снижения ВНСММ плазмы, ИТ плазмы (ВНСММпл.×ОПпл.) и К1 (соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов) ($p < 0,05$), а также повышения КИ2 (ИИпл. + ИИэр./ИИпл.×ИИэр.) (рис. 3, 4). Наибольшие изменения отмечены при длинах волн 270, 294 и 298 нм. В моче же, напротив, выявлено увеличение количества ВНСММ практически на всех длинах волн, что свидетельствовало об улучшении детоксикационной функции почек. Сорбция токсинов и предотвращение их всасывания оказывали опосредованное иммунокорригирующее действие за счет предупреждения антигенной перегрузки иммунной системы, уменьшения метаболической нагрузки на другие органы детоксикации и экскреции, способствуя улучшению гуморальной среды и иммунного статуса [5]. Энтеросорбция создает 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, ВЗК у детей протекают с развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой обусловлена тяжестью процесса и зависит от характера поражения. В условиях специализированного стационара или гастроэнтерологического центра детям с ВЗК показано определение уровня эндогенной интоксикации по содержанию ВНСММ крови и мочи для уточнения лечебной тактики. Выявлено неспецифическое благоприятное влияние исследуемого энтеросорбента на клиническое течение болезни, которое сопровождалось снижением эндогенной интоксикации и улучшением функционального состояния систем детоксикации, а также улучшением морфоструктуры слизистой оболочки толстой кишки и ее микробного пейзажа. Проведенное катamnестическое наблюдение в сроки от 3 до 15 месяцев выявило сохранение клинического эффекта в течение первых 3–6 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — 40 с.
2. Федуллова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 2003. — 25 с.
3. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врача. — 1995. — С. 4–30.

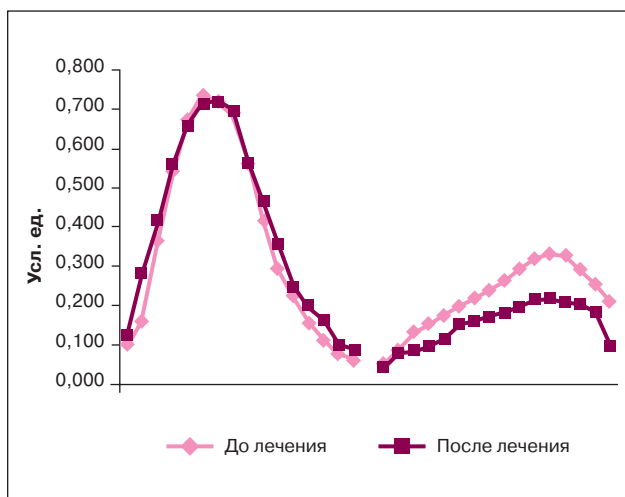
Рис. 3. Показатели эндогенной интоксикации у детей с ВЗК до (ряд 1) и после (ряд 2) лечения энтеросорбентом



Примечание:

ИТ — индекс токсемии; K1 — соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов; KI2 — ИИпл. + ИИэр. / ИИпл. × ИИэр. (ИИ — индекс интоксикации).

Рис. 4. Спектрограммы эритроцитов и плазмы крови лечебной группы детей с ВЗК до и после лечения энтеросорбентом



4. Малахова М.Я., Оболенский С.В., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестн. хир. — 1991. — № 3. — С. 95–100.
5. Федорова О.В. Клиническое значение эндогенной интоксикации у детей с хроническими заболеваниями толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 1999. — 24 с.