

УДК 616.34-009.11-008.6-085.246-053.2

ЗАПОРЫ У ДЕТЕЙ: ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**О.В. Федорова, Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, Л.В. Коркоташвили,**
ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии»*Федорова Ольга Всеволодовна - e-mail: olgafedorva@mail.ru*

Эндогенная интоксикация (ЭИ), обусловленная проникновением бактериальных и метаболических токсинов из химуса на фоне повышенной проницаемостью кишечной стенки, имеет большое значение в патогенезе запора. Возникновение эндогенной интоксикации у детей с ВЗК 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 и ОП (олигопептиды). На основании выявленной эндогенной интоксикации нами предложена патогенетическая сорбционная терапия.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, запоры у детей, вещества низкой и средней молекулярной массы, энтеросорбент.

Gut endotoxiosis 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 constipation. It is accompanied by disturbance of regulating homeostasis system with the following disturbances of organs and systems of toxication. Developed endotoxiosis accordingly contributes to maintain and to progress of metabolic and immunological changes. To obtain the precise degree and phase of development of endotoxiosis 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). Taking into consideration the peculiarities of children endotoxiosis with, we suggested pathogenetical absorption therapy.

Key words: Gut endotoxiosis, constipation, children, LMMWP (low and medium molecular weight peptides), enterosorbent.

Введение

Одной из распространенных и деликатных проблем у детей всех возрастов являются запоры [1, 2]. Всем известно, что это нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между дефекациями (по сравнению с индивидуальной нормой) или систематическим недостаточным опорожнением кишечника [3, 4]. Развитие обстипационного синдрома у детей может быть связано с особенностями образа жизни и питания, анатомическими особенностями толстой кишки, состоянием нервной и эндокринной систем, патологией аноректальной зоны и др. [5-8]. При всем разнообразии причин запоры любого генеза сопровождаются эндогенной интоксикацией (ЭИ).

Целью исследования явилось выявление роли ЭИ у детей с запорами и обоснование необходимости сорбционной терапии в комплексном лечении этих детей.

Материалы и методы

Клинические наблюдения проведены за 135 больными с хроническими запорами в возрасте от 5 до 15 лет (65 мальчиков и 70 девочек). Данные дети были разделены на две подгруппы. У 56 больных (17 мальчиков и 39 девочек) запор был обусловлен функциональными нарушениями дефекации (дискинезия толстой кишки – ДТК). Большинство этих детей (39 человек) имели смешанную форму ДТК, у 15 детей выявлена гипомоторная форма и у 2 пациентов гипермоторная. 79 детей имели аномально удлинненную сигмовидную кишку (48 мальчиков и 31 девочка). У 19 больных долихосигма была в стадии компенсации, у 40 – субкомпенсации и у 8 – декомпенсации; у 12 пациентов диагностирована sigma longa.

При клиническом исследовании больных детально анализировался характер обстипационного, болевого и диспепси-

ческого синдромов. Особое значение придавали наличию и выраженности проявлений общей интоксикации, в том числе нарушению общего состояния (ухудшение сна, беспокойство, недомогание, слабость, головные боли, снижение успеваемости), наличию трофических изменений (снижение эластичности и сухость кожных покровов, дистрофические изменения волос и ногтей, периорбитальный цианоз), физическому развитию детей по росту-весовым показателям.

В связи с поставленной целью в нашей работе был использован комплекс методик, применяемый в педиатрии, в том числе клинко-лабораторные, биохимические, иммунологические, микробиологические исследования крови, слюны и кала [9, 10]. Инструментальное обследование желудочно-кишечного тракта включало ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, рентгеновское и эндоскопическое исследование толстой кишки с морфологическим анализом биоптатов слизистой оболочки. Для уточнения характера сопутствующей патологии проводилось обследование гатродуоденальной и гепатобилиарной зон, а также других функциональных систем организма.

Результаты исследования

Клинические проявления ЭИ у детей были разнообразны. У всех детей отмечены нарушения трофики различной выраженности, вплоть до нарушений физического развития. Нормальным оно было лишь у 14% детей (преимущественно при ДТК), а отклонения в физическом развитии отмечены в 72% при долихосигме и в 56,9% при функциональных нарушениях дефекации. Из других симптомокомплексов наиболее часто отмечался болевой синдром (84,9%). Кроме этого, у 73,2% имелся астеновегетативный и у 63,2% больных

диспептический синдром. Хотя жалобы и клинические проявления пациентов с запорами были однотипны, болевые и астеновегетативные проявления относительно чаще встречались при дискинезиях толстой кишки ($p=0,05$).

Длительность задержки стула у больных зависела от характера заболевания. У детей с долихосигмой относительно чаще отмечались запоры до 5 и более дней, тогда как при ДТК – до 3 дней ($p=0,029$). Осложнения хронического копростаз в виде энкопреза были отмечены у 37,4% пациентов, причем частота его у мальчиков была выше ($p=0,0001$) и он чаще встречался при долихосигме ($p=0,0016$).

Во время осмотра кишечника около 10% детей имели анальные трещины, в 14,8% случаев были обнаружены воспалительные изменения, в 28,6% – признаки субатрофии слизистой оболочки толстой кишки. При этом гистологическое обследование биоптатов у всех детей с запорами выявило признаки воспаления со стороны слизистой оболочки толстой кишки, и активный процесс встречался чаще (в 60%), чем неактивный (40%); у 20% больных обнаружили микроэрозии. При сравнении морфометрических данных прослеживалась прямая зависимость воспалительных изменений слизистой оболочки с длительностью задержки стула.

Почти у всех больных (более 90%) был выявлен дисбактериоз кишечника. Дефицит бифидобактерий и заселение кишечника условно-патогенной микрофлорой способствовали поддержанию в нем воспалительных изменений и сенсибилизации организма. Аллергические проявления имели более 11% детей и чаще встречались у больных с ДТК ($p=0,045$). Частота лактазной недостаточности превышала ($p=0,05$) среднепопуляционные данные в несколько раз (2–15 раз) и не отличалась у детей с функциональными расстройствами и долихосигмой.

Было отмечено значительное снижение уровня эссенциального микроэлемента цинка ($p=0,05$) и повышение уровня свинца в крови во всех группах детей ($p=0,05$).

У больных с запорами регистрировалась ЭИ, которую оценивали по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах, плазме и моче методом Малаховой М.Я. с соавторами [11–17]. Расчет конечного результата производился путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс и полученными значениями экстинций для каждого субстрата: плазмы, эритроцитов и мочи.

Профиль спектрограммы эритроцитов имел вид гиперболы с максимумом экстинции при длине волны 258 нм. Высота стояния максимума спектрограммы эритроцитов у детей с запорами соответствовала $0,81 \pm 0,016$ усл. ед. Формы спектрограмм у детей с различной выраженностью хронических запоров были сходны, различия отмечены в высоте стояния максимума экстинций (рис. 1).

Наиболее высоким уровень ВНСММ эритроцитов был у детей с хроническими запорами 3–5 дней ($27,41 \pm 1,29$ усл. ед.), достоверно отличаясь от уровня детей с запорами менее 3 дней ($p=0,04$) и более 7 дней ($p=0,015$). У больных с хроническими запорами более 7 дней содержание ВНСММ эритроцитов ($22,08 \pm 1,56$ усл. ед.) было достоверно ниже ($p=0,02$), чем у детей с менее выраженными запорами. Такая зависимость связана, по-видимому, с изменением сорбционной способности эритроцитов и формированием так называемой «жесткой мембраны» у детей с запорами

более 5 дней. Это приводило к падению концентрации токсических веществ эндогенного происхождения на гликокаликсе эритроцитов в связи с изменением свойств мембраны ($p=0,05$). Такая зависимость объясняется изменением свойств мембраны (формирование «жесткой мембраны») со снижением сорбционной способности эритроцитов и падением концентрации токсических веществ эндогенного происхождения на гликокаликсе эритроцитов у детей с длительными запорами (рис. 2).

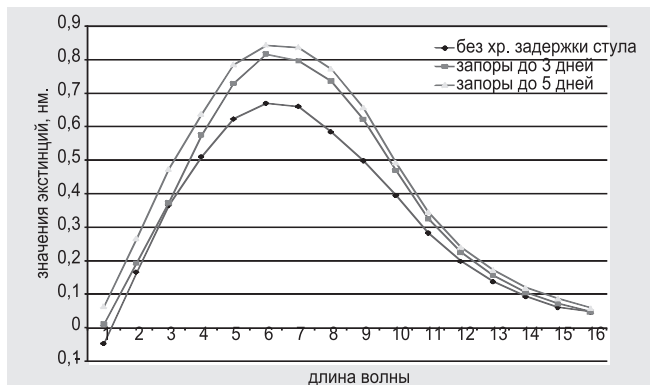


РИС. 1.
Спектрограммы ВНСММ эритроцитов в зависимости от выраженности запоров.

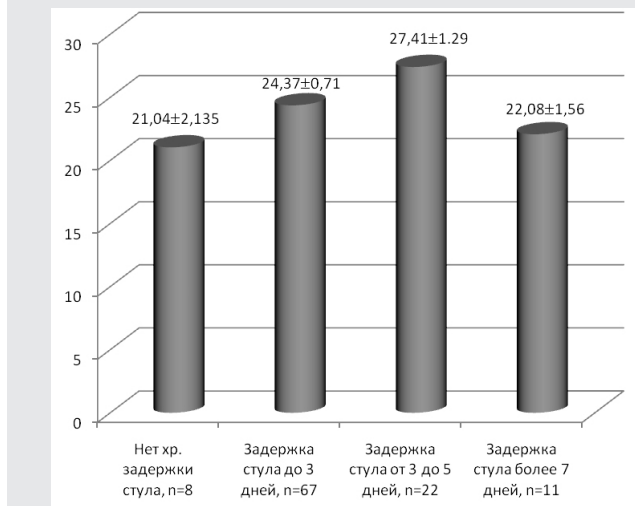


РИС. 2.
Содержание ВНСММ на эритроцитах.

Концентрация ВНСММ в плазме крови также плавно нарастала по мере усиления запоров: профили спектрограмм по форме были практически одинаковы, а площади поверхности под ними увеличивались по мере усиления обстипационного синдрома (рис. 3).

Обсуждение

Таким образом, изменения ВНСММ в крови имели следующую особенность. У детей с небольшой задержкой стула выявлена начальная фаза интоксикации, при которой наблюдалось увеличение сорбционной емкости эритроцитов без повышения концентрации ВНСММ в плазме крови. При запорах до 3 дней происходило умеренное увеличение концентрации ВНСММ как в плазме крови, так и в эритроцитах (фаза накопления). При хронических запорах до 5 дней содержание этих веществ в эритроцитах было максимальным

(фаза насыщения), у пациентов же с хроническими запорами более недели – снижалось, продолжая расти в плазме крови.

Спектрограмма мочи имела два максимума: первый – при длине волны 240–244 нм, соответствующий пику содержания мочевины, мочевой кислоты, креатинина, и второй при 282 нм, соответствующий максимуму содержания веществ в плазме крови (рис. 4).

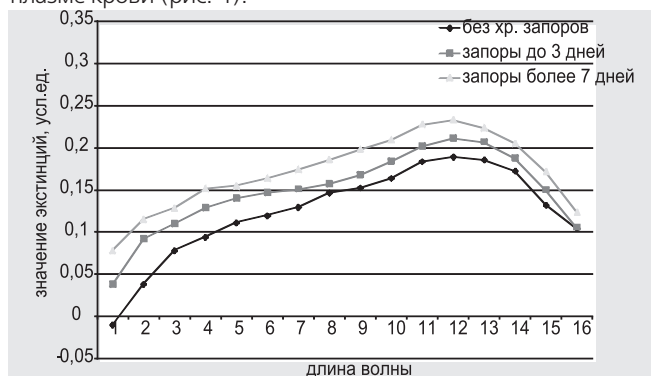


РИС. 3.
Спектрограммы плазмы крови детей с запорами.

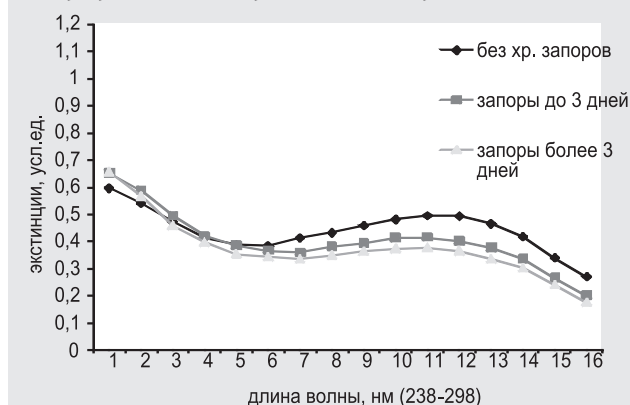


РИС. 4.
Спектрограммы супернатанта мочи.

По мере нарастания запоров имела тенденция к снижению ВНСММ в моче из-за ухудшения детоксикационных способностей почек.

Самым низким содержание ВНСММ мочи было у детей с запорами 5–7 дней ($19,39 \pm 3,01$ усл. ед.), хотя отличия от других групп были не достоверны. На спектрограммах мочи у детей с более выраженными запорами второй максимум уплощен.

Таким образом, степень эндогенной интоксикации, которая определялась по уровню ВНСММ крови и мочи, является высокоинформативным показателем степени нарушения метаболизма у больных. У детей с запорами, при хронической задержке стула более 5 дней, стадия эндогенной интоксикации переходит из второй фазы накопления в третью фазу насыщения.

Расчетные индексы (индекс токсемии ИТ, индекс интоксикации ИИ, коэффициент степени эндогенной интоксикации КСЭИ, коэффициент смещения спектрограммы плазмы КССП) в крови увеличивались по мере нарастания запоров. Снижение же ИТ в моче свидетельствовало об ухудшении функциональной способности почек.

Таким образом, для эффективного лечения запоров, в частности, устранения связанной с ними ЭИ, помимо нормализации ритма дефекации патогенетически обоснованной является сорбционная терапия. С этих позиций хорошо зарекомендовала себя энтеросорбция, основанная на связывании и выделении из ЖКТ эндогенных или экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток [18, 19]. Преимущество методов энтеросорбции от других сорбционных очевидно, так как нет инвазивного вмешательства на сосудистое русло, а поглощение и нейтрализация токсинов происходит в пищеварительном канале [20]. В результате применения методов экстракорпоральной детоксикации (гемо-, плазмо- или лимфосорбции) выявлены отрицательные стороны непосредственного контакта сорбентов с кровью, плазмой или лимфой, которые выражаются в повреждающем действии поглотителей на форменные элементы, белки и ферментные системы крови, перераспределении жидкости между секторами организма, трансминерализации, нарушении проницаемости клеточных мембран, иммуносупрессии [21, 22]. Надо помнить и о необходимости гепаринизации, технических осложнениях перфузий. В связи с этим, энтеросорбция в данном случае является наиболее эффективной и безопасной.

Механизмы лечебного действия энтеросорбентов связаны с прямым и опосредованным эффектами [23]. В целом в этом процессе участвуют: слюна, желудочный сок, желчь, панкреатический сок, соки тощей и подвздошной кишок. Компоненты, проходящие из сосудистого русла в интерстиций, а затем в просвет кишки через железистый аппарат, транс- или парацеллюлярно, достигают гликокаликса и транспортируются в слизистом слое в основном за счет диффузии. В просвете кишки транспорт веществ к сорбенту происходит путем облегченной диффузии по градиенту концентрации и за счет конвективных потоков, поддерживаемых перистальтикой кишечника. Начиная с двенадцатиперстной кишки, процесс сорбции идет в щелочной среде и включает широкий спектр потенциальных сорбатов. Сорбент при этом должен быть ограничен в спектре сорбируемых веществ, т. е. обладать селективностью сорбции (например, не выводить из полости кишечника IgA). Он не должен связываться со слизистой оболочкой кишечника, следовательно, должен иметь выраженную гидрофобность своей поверхности. Поскольку уровень токсических веществ, проникающих из просвета кишечника в организм, зависит от состояния слизистой оболочки (энтерогематического барьера), успех энтеросорбции зависит и от воздействия сорбента непосредственно на слизистую оболочку ЖКТ, причем соприкосновения его с эпителием не происходит, однако не исключена возможность образования пристеночного слоя из сорбента. Связывание газов устраняет метеоризм и улучшает кровоснабжение кишечника. За счет раздражения рецепторных зон сорбент может усиливать моторику ЖКТ и эвакуацию кишечного содержимого. Этому способствует и повышение осмотического давления кишечного содержимого десорбцией калия и магния из препарата, выделение им кислорода. Применение энтеросорбентов, кроме того, приводит к устранению дисбактериоза, а сорбция патогенных бактерий и бактериальных токсинов начинается с того отдела желудочно-кишечного тракта, где существует бактериальная колонизация.

Первичные сорбционные эффекты сопровождаются вторичными позитивными реакциями. Дело в том, что действие эндотоксинов на клеточные структуры весьма разнообразно: повреждение клеточных мембран, активация лизосомальных ферментов клетки, блокада митохондриального окисления, ингибирование рибосомального синтеза, иницирование свободнорадикальных процессов и др. [24]. При этом перестройка обменных процессов, перенапряжение адаптации, срыв работы компенсаторных механизмов ведут к структурно-метаболическим нарушениям и поддержанию эндотоксикоза [25, 26]. Сорбция же токсинов и предотвращение их всасывания уменьшает метаболическую нагрузку на другие органы детоксикации и экскреции, способствует улучшению гуморальной среды и иммунного статуса. Важнейший механизм детоксицирующего действия энтеросорбции заключается в биотрансформации части высокотоксичных продуктов в менее токсичные или даже нетоксичные вещества. Роль катализатора играет содержащийся в порах сорбента кислород, который активизирует окислительные реакции, разложение перекисных соединений, трансминирование и др. Способствуя лучшему взаимодействию метаболитов, ферментов, витаминов и других веществ между собой, ускоряя процессы естественного их превращения и, возможно, уменьшая количество промежуточных продуктов, сорбенты выступают в качестве коферментов.

Всеми вышеописанными свойствами обладает препарат «Энтеросгель» (регистрационный номер: Р N 003719/02), действующим веществом которого является полиметилсилоксана полигидрат (продукт нелинейной поликонденсации 1,1,3,3-тетрагидрокси-1,3-диметилдисилоксана полигидрат). Он имеет пористую структуру кремнийорганической матрицы (молекулярная губка) гидрофобной природы, которая характеризуется сорбционным действием по отношению к среднимолекулярным токсическим метаболитам (м.м. от 70 до 1000). Препарат обладает выраженными селективным сорбционным и детоксикационным свойствами, не уменьшая всасывания витаминов и микроэлементов, способствуя восстановлению нарушенной микрофлоры кишечника и не подавляя его двигательную функцию. Более крупные вещества (молекулярный вес IgA – 150000 атомных единиц) он не выводит из просвета кишечника. Его поверхность в сравнении с другими сорбентами обладает исключительной гидрофобностью. Это свойство достигается благодаря избыточности метильных радикалов на поверхности глобул. Как показывают результаты микробиологических исследований, патогенная и условно-патогенная микрофлора адгезируется к поверхности сорбента и разрушается, в то же время непатогенная микрофлора не подвергается адгезии и не разрушается. Компоненты погибших патогенных и условно-патогенных бактерий, включая фрагменты стенок, остаются на поверхности энтеросорбента [27]. Не сорбируя IgA и удаляя из просвета кишечника повреждающие энтерогематический барьер вещества, он создает «комфортные условия» для регенерации эпителия слизистой оболочки кишечника, что значительно улучшает морфофункциональное состояние кишечника. Применение в комплексной терапии энтеросорбента способствует снижению токсической нагрузки на системы естественной детоксикации.

Клинический эффект применения полиметилсилоксана

полигидрата был доказан в многочисленных группах больных с разнообразным генезом ЭИ, в том числе и у детей с патологией толстой кишки. Препарат не всасывается в желудочно-кишечном тракте, выводится в неизменённом виде в течение 12 часов. Удобна для приема у детей его лекарственная форма в виде пасты, которая легко разводится водой и назначается внутрь за 1–2 часа до или после еды или приема других лекарств в следующей дозе: детям в возрасте от 5 до 15 лет – 1 десертная ложка (10 г) 2–3 раза в сутки (20–30 г) курсами по 7–10 дней.

Заключение

Таким образом, хронические запоры у детей сопровождаются развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой обуславливает тяжесть клинических проявлений, а патогенетические процессы, происходящие в организме при этом, обосновывают целесообразность применения энтеросорбентов, помимо средств, нормализующих моторную функцию толстой кишки. Удобство и простота применения, а также хорошая переносимость и высокая эффективность позволяют рекомендовать полиметилсилоксана полигидрат для широкого применения у детей с хроническими запорами в комплексе лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Здоровье (Приложение). 1998. 49 с.
2. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Л.: Медицина, 1991. 221 с.
3. Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. Gastroenterology. 1993. Vol. 105. P. 1557-1564.
4. Schumann C., FJXgen I. Clinical aspects and treatment of constipation. Curt R. Vincentz Verlag, Hannover. 2001.
5. Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра: Руководство для врачей. Издание 4-е. перераб. и доп. М.: Издатель Мокеев, 2001. 376 с.
6. University of Michigan Medical Center. Idiopathic constipation and soiling in children. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System. 1997. 5 p. [4 references].
7. Ботвиньев В., Ляликова В. Хронические запоры у детей. Конспект врача. Медицинская газета. Электронная версия <http://medgazeta.rusmedserv.com/2001>.
8. Пасечников В.Д. Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора. Клин. персп. в гастроэнтерол., гепатол. 2003. № 2. С. 24-30.
9. Ипатов Ю.П., Комарова Л.Г., Переслегина И.А., Шабунина Е.И. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей. Н. Новгород. 1997. С. 46.
10. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врача. 1995. С. 4-30.
11. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе). Эффективная терапия. 1995. Т. 1. № 2. С. 61-64.
12. Малахова М.Я., Оболенский С.В., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эффективной терапии. Вестн. хир. 1991. № 3. С. 95-100.
13. Малахова М.Я., Оболенский С.В., Соломенников А.В., Ершов А.Л. Метаболический статус организма: метод регистрации, клиническое использование и интерпретация результатов. Экстремальные состояния и посттравматическая патология. Новосибирск: Изд-во Новосибирского мед. ин-та, 1989. С. 89-91.
14. Малахова М.Я., Соломенников А.В., Беляков Н.А., Владыка А.С. Определение МСМ в сыворотке крови осаждением белков ТХУ и ультрафильтрацией. Лаб. дело. 1987. № 3. С. 224-227.
15. Малахова М.Я., Соломенников А.В., Владыка А.С., Беляков Н.А. Определение фракций молекул средней массы в сыворотке крови осаждением белков ТХУ и ультрафильтрацией. Лаб. дело. 1987. № 3. С. 224-227.
16. Николаев В.Г., Стрелко В.В., Коровин Ю.Ф. и др. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции. Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: тез. докл. Харьков. 1982. С. 112-114.
17. Николайчук В.В. Молекулярные механизмы развития эндогенной интоксикации и совершенствование путей детоксикации: Автореф. дисс. ... докт.

мед. наук. М. 1984.

18. Беляков Н.А., Соломенников А.В. Энтеросорбция (введение в проблему). – Л.: ГИДУВ, 1990. 35 с.

19. Штрапов А.А., Рухляда Н.В. Энтеральная дезинтоксикация у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью. Вестн. хир. 1986. Т. 136. № 5. С. 32-35.

20. Альтернативная медицина. /Под ред. Н.А. Белякова. СПб.–Архангельск: Сев.-зап. кн. изд-во, 1994. 456 с.

21. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г. Селективные гемосорбенты. М.: Медицина, 1989. 224 с.

22. Кутушев Ф.Х., Чаленко В.В. Прогрессивные и неprogressивные тенденции в лечении эндотоксикоза. Вестн. хирургии. 1988. № 7. С. 80-83.

23. Соломенников А.В. Механизмы энтеросорбции: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб. 1994. 39 с.

24. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. СПб. Медика. 2003. 531 с.

25. Николайчук В.В. Молекулярные механизмы развития эндогенной интоксикации и совершенствование путей детоксикации: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 1984.

26. Эндогенные интоксикации: тезисы междунар. симпоз. /Под ред. Н.А. Белякова. СПб. 1994. 276 с.

27. А.В. Григорьев, В.А. Знаменский, В.М. Купчинский, И.М. Самодумова, В.П. Жалко-Титаренко, Л.И. Киселева, В.К. Ковальчук, Н.З. Мавиенко. Адгезия патогенной микрофлоры на кремнийорганических сорбентах. Киевский гос. институт усовершенствования врачей, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР; Иммуно-биологические препараты нового поколения и методы их контроля. Москва, 1998.