

# ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.34—053.2/5—092—085

Поступила 24.12.2010 г.



**О.В. Федорова**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки»;

**Э.Н. Федулова**, к.м.н., зав. отделом «Клиника патологии толстой кишки»;

**О.А. Тутина**, младший научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки»;

**Л.В. Коркоташвили**, к.м.н., зав. лабораторией диагностического отдела

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Миздравсоцразвития, Н. Новгород

**Цель исследования** — изучение эндогенной интоксикации (ЭИ) в качестве одного из механизмов патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей и обоснование эфферентной терапии.

**Материалы и методы.** Проведено клиническое наблюдение за 25 больными ВЗК от 5 до 17 лет и 40 детьми с хроническими запорами различной выраженности. Выполняли полное клинико-инструментальное обследование для оценки выраженности ЭИ, определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) на эритроцитах, в плазме крови и моче.

**Результаты.** Установлено, что ВЗК у детей сопровождаются развитием ЭИ, выраженность которой обусловлена тяжестью процесса и зависит от характера поражения. Применение в комплексной терапии больных ВЗК энтеросорбции снижает токсическую нагрузку на системы естественной детоксикации и риск развития инфекционных и аутоиммунных осложнений.

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

## English

## Endogenous intoxication in inflammatory bowel diseases in children: substantiation of efferent therapy

**O.V. Fedorova**, PhD, Senior Research Worker, the Department "Clinic of Large Intestine Pathology";

**E.N. Fedulova**, PhD, Head of the Department "Clinic of Large Intestine Pathology";

**O.A. Tutina**, Junior Research Worker, the Department "Clinic of Large Intestine Pathology";

**L.V. Korkotashvili**, PhD, Head of the Laboratory of Diagnostic Department

Nizhny Novgorod SRI of Children Gastroenterology of the RF Ministry of Public Health and Social Development, Nizhny Novgorod

**The aim of the investigation** is to study endogenous intoxication (EI) as one of the mechanisms of the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD) in children and substantiation of efferent therapy.

**Materials and methods.** There has been performed the clinical observation of 25 children with IBD aged 5—17 years and 40 children with chronic constipation of various intensity. There have been carried out a complete clinic laboratory examination to assess EI intensity and determined the substances of low and medium molecular mass (SLMMM) on erythrocytes, in blood plasma and urine.

**Results.** IBD in children has been stated to be accompanied by EI, the intensity of which is due to the severity of the process and depends on the character of the involvement. The use of enterosorbition in patients with IBD reduces the toxic load on the systems of natural detoxication and the risk of infectious and autoimmune complications.

**Key words:** endogenous intoxication, inflammatory bowel diseases, nonspecific ulcerative colitis, Crohn`s disease, substances of low and medium molecular mass, enterosorbent.

Диагностика и лечение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей, к которым относятся неспецифический язвенный колит и болезнь Крона,

являются серьезной проблемой в современной гастроэнтерологии, в частности и из-за наличия тяжелых, инвалидизирующих форм, резистентных к проводимой

Для контактов: Федорова Ольга Всеволодовна, тел. моб. +7 920-299-31-91; e-mail: olgafedorva@gmail.com.

терапии. В последние годы эти заболевания у детей характеризуются существенным омоложением, увеличением протяженности и активности поражений кишечника, более высокой частотой активных и стойких внекишечных проявлений [1, 2].

Повышение эффективности современной терапии невозможно без учета отдельных, вновь уточняемых звеньев патогенеза. Одно из них связано с развитием эндогенной интоксикации (ЭИ). Возникновение ЭИ у детей с ВЗК обусловлено прежде всего наличием общего аутоиммунного воспалительного процесса, а также повышенной проницаемостью кишечной стенки, степень которой зависит от распространенности, глубины и характера поражения кишечника [3].

Действие эндотоксинов на клеточные структуры разнообразно, а 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 дисбиоза.

В настоящее время большинством авторов вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), которые представляют собой вещества различной природы с молекулярной массой до 10 000 Да, рассматриваются как универсальные маркеры эндогенной интоксикации, а определение их концентрации в биологических средах организма является одним из наиболее информативных и доступных способов оценки выраженности ЭИ [4].

Клинические проявления ЭИ при ВЗК неспецифичны, очень многообразны и включают большой комплекс жалоб астеновегетативного характера, диспептических и трофических нарушений. 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.

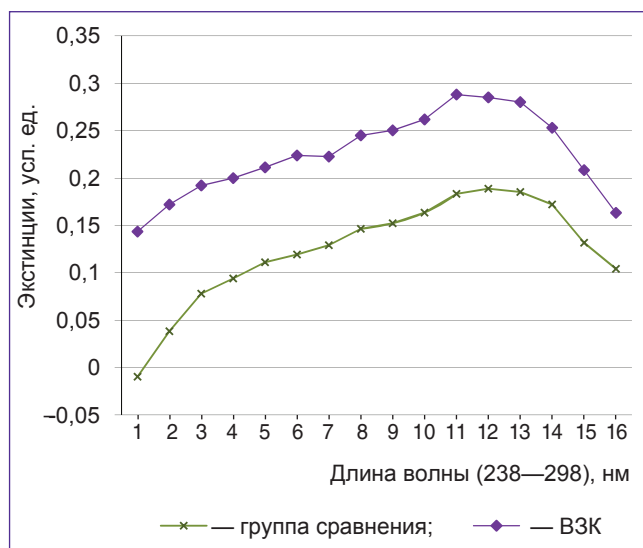
**Цель исследования** — изучение эндогенной интоксикации в качестве одного из механизмов патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей и обоснование эфферентной терапии.

**Материалы и методы.** Проведено клиническое наблюдение за 25 больными ВЗК от 5 до 17 лет; параллельно обследовались 40 детей с хроническими запорами различной выраженности. При клиническом исследовании 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). ЭИ оценивалась по содержанию ВНСММ в эритроцитах, плазме и моче методом М.Я. Малаховой и соавт. [5]. Суть способа заключается в осаждении крупномолекулярных частиц плазмы кро-

ви 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 позволила произвести комплексную оценку токсичных продуктов и более 200 наименований веществ, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме.

**Результаты и обсуждение.** У всех наблюдаемых больных ВЗК зафиксирована ЭИ. Профиль спектрограммы эритроцитов при анализе средних значений супернатанта после осаждения эритроцитарной массы ТХУ 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 в плазме у больных ВЗК в 1,5 раза выше, чем у детей с запорами. Профили спектрограмм у обеих групп по форме практически одинаковы, однако площадь поверхности под кривыми наибольшая у больных ВЗК (рис. 1).

Определение содержания ВНСММ в моче позволило оценить детоксикационные возможности организма. У детей с ВЗК содержание ВНСММ в моче было достоверно выше, чем у детей группы сравнения. Спектрограмма мочи у детей с запорами (рис. 2) 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 ВЗК кривая имела несколько иной профиль и была расположена значительно выше, с максимумом стояния при длине волны 242 нм. Одновременное определение олигопептидов (ОП), дающих Лоури-положительную реакцию, позволило количественно оценить меру активности протеолитических процессов в крови. Достоверное повышение значений ОП отмечено у больных ВЗК.



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

Индекс токсемии (ИТ) — суммарное отражение содержания ВНСММ в каждой среде — адекватно характеризует тяжесть токсикоза. Индекс интоксикации (ИИ) представляет собой сумму ИТ плазмы и эритроцитов. Он является интегральным показателем ЭИ крови и высчитывается по формуле:

$$\text{ИИ} = \text{ВНСММ}_{\text{пл}} \cdot \text{ОП}_{\text{пл}} + \text{ВНСММ}_{\text{эр}} \cdot \text{ОП}_{\text{эр}}$$

Оба этих показателя были статистически значимо более высокими у детей с ВЗК ( $p=0,05$ ).

Коэффициент степени эндогенной интоксикации рассчитывается как отношение ВНСММ крови к ВНСММ мочи и характеризует адекватность выведения почками токсических веществ. Обратный ему показатель — коэффициент степени выведения токсинов, который представляет собой отношение ВНСММ мочи к ВНСММ крови. Коэффициент смещения спектрограммы плазмы рассчитывается как отношение интегральных показателей ВНСММ плазмы при длинах волн до и после 282 нм, у больных ВЗК он более выражен ( $p=0,05$ ). О преимущественном накоплении ВНСММ у больных ВЗК в плазме из-за снижения сорбционной емкости эритроцитов ( $p=0,05$ ) свидетельствует возрастание соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов.

Учитывая наличие у детей с ВЗК ЭИ — одного из ведущих патогенетических синдромов, определяющих тяжесть состояния, важным компонентом терапии были лечебные мероприятия, направленные на ее устранение. Этиотропного лечения данных заболеваний пока не существует, поэтому помимо диеты и назначения патогенетической противовоспалительной терапии с коррекцией дисбиотических нарушений в комплекс лечения включались неинвазивные средства детоксикации в виде энтеросорбентов. Известно, что лечебное действие энтеросорбции обусловлено прямыми и опосредованными механизмами [6]. Прямые эффекты обеспечиваются различными физико-химическими механизмами (адсорбция, абсорбция и хемосорбция, ионообмен и комплексообразование), протекающими на активной поверхности различных пористых систем при движении энтеросорбента в просвете кишки. Опосредованные эффекты энтеросорбентов обеспечивают ослабление и предотвращение аллергического воспаления, профилактику эндо- и экзотоксикозов, уменьшение метаболической нагрузки на выделительную систему, коррекцию обменных процессов и иммунного статуса больного ребенка, восстановление целостности и проницаемости слизистых оболочек, улучшение функционального состояния кишечника (устранение метеоризма, улучшение кровоснабжения кишечника).

К энтеросорбентам относится достаточно обширная группа средств, которые значительно отличаются по ле-

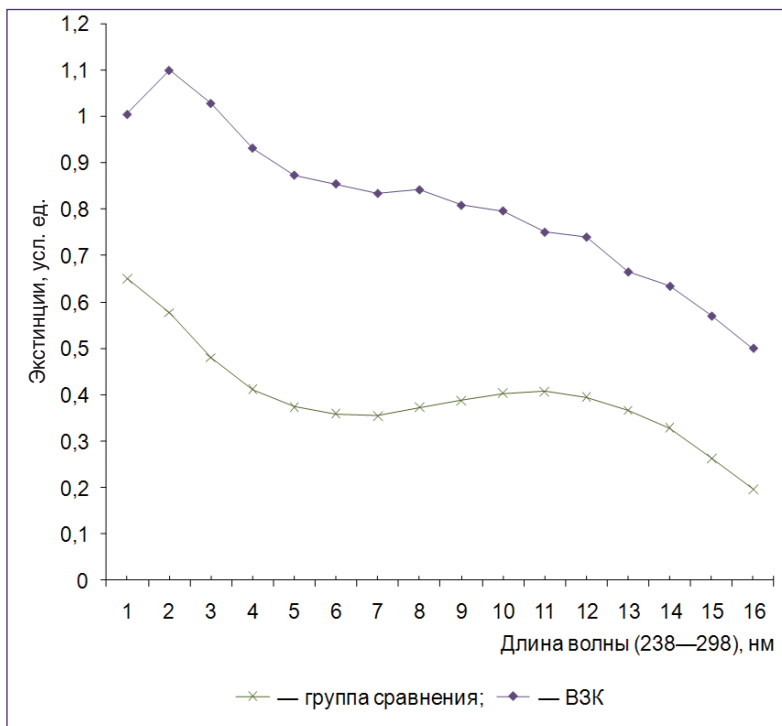


Рис. 2. Спектрограммы супернатантов мочи

карственной форме, химической структуре, структурно-сорбционным характеристикам, природе поверхности, механизмам и избирательности сорбции и т.д.

Данные сравнительных исследований современных энтеросорбентов, используемых в клинической практике, свидетельствуют, что для детей с ВЗК препаратом выбора служит пористый кремнийорганический селективный энтеросорбент Энтеросгель® (рег. номер: Р N 003719/02), действующим веществом которого является полиметилсилоксана полигидрат. Он имеет пространственно сшитую пористую структуру глобулярной кремнийорганической матрицы (молекулярная губка) гидрофобной природы, которая характеризуется большей сорбционной емкостью по отношению к среднемолекулярным токсическим метаболитам (мол. масса от 70 до 1000 ат. ед.).

В основе лечебного эффекта препарата лежит его способность *избирательно* поглощать различные токсические вещества, не уменьшая всасывания витаминов, микроэлементов и кальция. Для детей, больных ВЗК, данный энтеросорбент имеет целый ряд преимуществ по сравнению с сорбентами иной природы. Помимо выраженных селективных свойств препарат обладает исключительной *гидрофобностью* (благодаря избыточности метильных радикалов на поверхности глобул). Он имеет органическую природу и высокую биосовместимость с тканями кишечника (*органотропность*), быстро выводится из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вместе с токсическими веществами и не проникает во внутреннюю среду организма через кишечный барьер. Препарат совершенно безопасен и может, в отличие от других сорбентов, применяться *длительно* (в течение нескольких месяцев), не вызывая атонии кишечника и

метеоризма. Данный сорбент *нетравматичен*, не повреждает слизистые оболочки ЖКТ. Взаимодействуя со слизистой оболочкой желудка, Энтеросгель® образует гидрогель, обеспечивая *обволакивающий* эффект, предохраняя клеточную поверхность от агрессивных воздействий и осуществляя адсорбцию продуктов язвенной деструкции, препятствующих полноценной эпителизации. *Цитопротективные* свойства препарата обусловлены восстановлением кишечного барьера, что сопровождается и увеличением уровня секретируемого клетками слизистой оболочки кишечника секреторного иммуноглобулина, и восстановлением структуры микроциркуляторного русла. Не сорбируя IgA, восстанавливая иммунную защиту слизистой оболочки кишечника и удаляя из его просвета повреждающие энтерогематический барьер вещества, сорбент создает «комфортные условия» для регенерации эпителия слизистой оболочки кишечника, что значительно улучшает морфофункциональное состояние последнего.

Осуществляя адгезию и разрушение патогенной и условно-патогенной микрофлоры, грибов рода *Candida*, вирусов (в том числе цитомегаловируса) и их токсических продуктов, уменьшая избыточную микробную контаминацию тонкой кишки, при этом не адгезируя и не угнетая сапрофитную микрофлору (лактобактерии, бифидобактерии и т.д.), Энтеросгель® создает условия для развития нормальной *микрофлоры* кишечника. Препарат участвует в *очистке энтеральной и внутренней среды* организма за счет разрыва порочного круговорота токсических метаболитов при энтеро-эндогенной рециркуляции веществ, способствует снижению токсической нагрузки на системы естественной детоксикации. Он не всасывается в желудочно-кишечном тракте, выводится в неизменном виде в течение 12 ч. Особенно удобна для приема у детей форма препарата в виде пасты, которая легко разводится водой и назначается внутрь за 1—2 ч до и после еды и приема других лекарств: детям в возрасте до 5 лет — по 1 чайной ложке (5 г) 3 раза в сутки (15 г), от 5 до 14 лет — по 1 десертной ложке (10 г) 3 раза в сутки (30 г), от 10 дней до 2—3 нед ежемесячно.

**Заключение.** Воспалительные заболевания кишеч-

ника у детей сопровождаются развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой обусловлена тяжестью процесса и зависит от характера поражения. Энтеросорбция является эффективным и безопасным эфферентным методом комплексной терапии таких детей, снижающим токсическую нагрузку на системы естественной детоксикации и риск развития инфекционных и аутоиммунных осложнений. На современном этапе в связи с отчетливыми преимуществами по сравнению с другими сорбентами иной природы «идеальным» средством лечения детей с данной патологией следует считать полиметилсилоксана полигидрат — Энтеросгель®. Выраженная клиническая эффективность препарата, обусловленная высокой селективностью, нетоксичностью, значимым цитопротективным действием и, что важно в педиатрической практике, удобной фармацевтической формой, позволяет использовать его в течение длительного времени при отсутствии отрицательных органолептических свойств.

### Литература

1. Федулова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2003.
2. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 1996.
3. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. СПб: МАПО; 1995.
4. 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.
5. Федорова О.В. Клиническое значение эндогенной интоксикации у детей с хроническими заболеваниями толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 1999.
6. Энтеросорбция. Под ред. Н.А. Белякова. Л; 1991; 336 с.