

**О.Ф. Билонько**Винницький національний медичинський  
університет імені Н.І. Пирогова

## Дисфункція пищеварительного тракта и интоксикационный синдром: причина или мишень?

**М**ногочисленные исследования последних десятилетий убедительно показали, что заболевания пищеварительного тракта (ПТ), начиная уже с полости рта, являются независимыми факторами развития многих системных заболеваний, в частности сердечно-сосудистых, а также отягощают течение практически всех хронических системных заболеваний. Поэтому проблема нормализации функций ПТ все чаще становится предметом обсуждения, в том числе в контексте рационального и так называемого оптимального использования арсенала средств, нормализующих функции ПТ. Применение этих средств предусматривает индивидуальный их подбор, в максимальной степени удовлетворяющий потребности человека в энергетических, пластических и регуляторных компонентах. В связи с этим особая роль микроценоза ПТ в развитии интоксикационного синдрома подразумевает возможность комплексного устранения или хотя бы уменьшения проявлений токсемии посредством влияния на состояние ПТ как мишень для детоксикации.

Суммарный вес микроорганизмов, населяющих организм человека, составляет около 2 кг. Микрофлора представлена более 400 видами бактерий. Микроорганизмы обеспечивают нормальный газообмен в кишечнике, способствуют обновлению клеток его слизистой оболочки, синтезируют витамины, повышают активность кишечных ферментов, очищают организм от токсинов, стимулируют работу лимфоидных клеток кишечника, которые продуцируют вещества, защищающие от инфекций, и т. д.

Одним из важнейших свойств кишечной микрофлоры является ее антагонистическое взаимоотношение с патогенными микроорганизмами, что выступает важным моментом в предупреждении различных заболеваний или отягощении течения сопутствующей

патологии, особенно хирургической или травматологической, связанной, как правило, с применением антибиотиков. Данные многочисленных исследований, проведенных отечественными и зарубежными учеными, свидетельствуют о широкой распространенности дисбиоза кишечника не только у лиц, страдающих хроническими заболеваниями ПТ, но и у большинства здоровых людей.

Экзогенную интоксикацию часто отождествляют с понятием «отравление»; эндогенную — обозначают терминами «аутоинтоксикация», «эндотоксикоз», вызывается она продуктами метаболизма, образующимися в организме в процессе развития различных патологических состояний, во многом и определяющих степень тяжести и исход болезни.

В случае, когда в состав кишечной микрофлоры входит большая группа микроорганизмов протеолитической группы, в кровь попадает слишком много токсинов и печень попросту не успевает их обезвредить (то же самое происходит при заболеваниях и токсических поражениях печени). Необезвреженные кишечные токсины возвращаются в кровь и достигают мозга. Почти все эти вещества, прежде всего аммиак, являются сильнейшими нейротоксинами. Повышенное содержание отравляющих веществ в крови ведет к формированию энцефалопатии. Присоединение кишечного эндотоксикоза характерно для гнойно-септических заболеваний — менингоэнцефалитов, перитонитов, абсцессов и др. в связи с имеющимся сбросом бактериальных токсинов из крови в ПТ [12–14].

Данный синдром сопутствует большому количеству заболеваний, следовательно, является по своему происхождению мультифакторным и развивается при накоплении эндотоксинов различного происхождения и состава. К ним относят продукты естественного об-

мена в высоких концентрациях, активированные ферменты, медиаторы воспаления, класс средномолекулярных веществ различной природы, перекисные продукты и другие биологически активные вещества, разнородные по составу ингредиенты нежизнеспособных тканей, агрессивные компоненты комплемента.

**Отдаленное действие эндотоксинов** выражается поражением системы микроциркуляции в виде изолированных вне- и внутрисосудистых расстройств и комбинированных изменений. Внесосудистые изменения касаются регуляции тонуса периферических сосудов; среди внутрисосудистых изменений основное место занимают нарушения реологического состояния крови, транскапиллярного и трансмембранного обмена.

**Учитывая потенциально фатальные результаты прогрессирующей хронической интоксикации, эфферентная (сорбционная) детоксикация была и остается одним из основных направлений современной терапии интоксикационного синдрома различного генеза.**

Среди средств неинвазивной эфферентной терапии интоксикационного синдрома ключевая роль принадлежит **энтеросорбентам** [1–7]. Сорбенты могут взаимодействовать с токсинами различными способами, в зависимости от характера сорбции: образование твердого или жидкого раствора, поглощение (сгущение) на своей поверхности, химическое взаимодействие.

Кроме того, перспективной является разработка **препаратов комбинированного действия**, таких как Сорболонг, содержащий метилкремниевую кислоту в сухом виде и пребиотик инулин.

Согласно нормам GRAS, **инулин** маркируется на этикетках как «вещество бифидогенного действия». Попадая в желудок, он растворяется в теплом желудочном содержимом, образуя гель [12]. Организм человека не содержит энзимы, способные расщеплять инулин, поэтому вещество в неизменном виде достигает толстого кишечника. При изучении эффектов инулина в шведском исследовании (2000) установлено ускорение времени прохождения пищи по тонкому кишечнику, в результате чего уменьшается переваривание крахмала и повышается толерантность к глюкозе. В толстом кишечнике инулин полностью ферментируется исключительно бифидобактериями, которые составляют 80–90% микрофлоры кишечника здорового человека.

В исследованиях Т. Mitsuoka (1997) у 23 пациентов пожилого возраста количество бифидобактерий при приеме инулина с пищей за 2 нед увеличилось на 1 000%. Наряду с этим более значительно снижается уровень клостридиальной флоры.

Данные американских ученых свидетельствуют о том, что при добавлении инулина в диету достоверно увеличивается средняя продолжительность жизни хомячков в экспериментах на модели псевдомембранного колита, индуцированного *Clostridium difficile* на фоне нагрузки антибиотиком.

Так как *C. difficile* резистентны к большинству антибиотиков, они активно размножаются в кишечнике, образуя цитотоксины и энтеротоксины, которые поражают слизистую оболочку кишечника и обуславливают развитие секреторной диареи. Морфологические изменения слизистой оболочки вызваны действием

только токсинов, поскольку сами *C. difficile* не обладают инвазивными свойствами и, как правило, в подслизистый слой не проникают. Протяженность и глубина морфологических изменений, выявляемых в толстом кишечнике, обуславливают тяжесть течения инфекционного процесса.

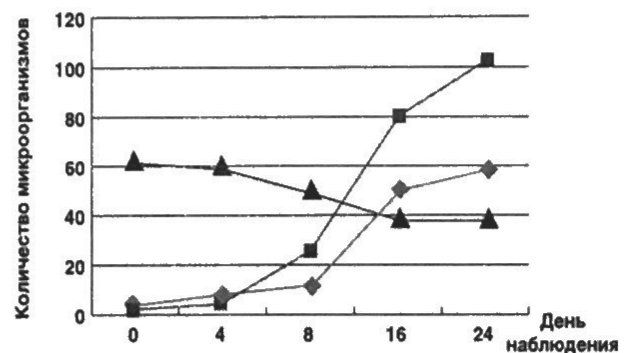
Ведущими **факторами патогенности *C. difficile*** являются два токсина – А и В, которые повреждают эпителиоциты, что приводит к выраженным воспалительным изменениям слизистой оболочки кишечника, снижению ее барьерной функции и активации секреции жидкости в просвет кишечника. Интересно, что некоторые антибиотики, особенно клиндамицин, линкомицин, ампициллин, могут сами стимулировать продукцию токсинов А и В без прироста общей популяции микроорганизма, то есть являются токсиколибераторами.

Кроме того, *C. difficile* продуцирует токсин, оказывающий норадреналиноподобное действие, приводя к стойкому повышению артериального давления. Частота носительства данного микроорганизма резко возрастает у ослабленных и госпитализированных больных. Так, через 1–2 нед после госпитализации высеваемость *C. difficile* регистрируется у 13–18% больных, через 4 нед и более – у 50%. В среднем 20–30% пациентов становятся носителями *C. difficile* в период госпитализации, а у 1/3 из них развивается антибиотикассоциированная диарея с выраженным интоксикационным синдромом.

Часто для лечения клостридиальной инфекции применяют пребиотический сахар – **лактозу**. В основе лечебного эффекта лактулозы при вышеуказанных состояниях лежит увеличение роста сахаролитической микрофлоры и, в частности, бифидумбактерий, подавление пролиферации протеолитической микрофлоры и ограничение транслокации кишечных бактерий в билиарную и мочевыделительную системы (см. рисунок).

Кроме того, выявляется тенденция к стабилизации числа кишечных энтерококков. По-видимому, это связано с тем, что сахаролитические бактерии используют лактулозу в качестве пищевого субстрата. Ранее стимулирующее действие на молочнокислую микрофлору ПТ было отмечено при длительном введении лактулозы здоровым волонтерам.

Однако **клиническая эффективность лактулозы усиливается в комбинации с энтеросорбентами**. Многие исследования посвящены комбинации лактулозы с лигни-



▲ Патогенная микрофлора  
■ Лактобактерии  
◆ Бифидобактерии

Влияние лактулозы на состояние микрофлоры (экспериментальное исследование)

ном, которая до недавнего времени была единственной комбинацией лактулозы с энтеросорбентом на рынке.

Сегодня это направление усиленно развивается, и существуют комбинации лактулозы с диоксидом кремния и гидрогелем метилкремниевой кислоты (например, ЛактоБиоЭнтеросгель).

При рассмотрении проблемы применения комбинированных сорбентов принципиальную роль играет сохранение сорбционной активности сорбента в применяемой форме с пребиотиком, поскольку вполне логично, что сорбент может сорбировать и удерживать на своей поверхности пребиотик. В этом случае принципиально, чтобы сорбент обладал селективностью к тем или иным видам токсинов и не сорбировал пребиотик.

В данном контексте следует отметить, что в многочисленных публикациях предпочтение отдают полиметилсилоксану (гидрогелю метилкремниевой кислоты) – Энтеросгелю. Помимо собственного адисбиотического действия Энтеросгель обладает способностью сорбировать среднемолекулярные токсины. По сути, в качестве универсального биохимического маркера эндогенной интоксикации выступают физиологически активные компоненты, по молекулярной массе занимающие промежуточное положение между основным пулом белков плазмы и аминокислотами. С этим классом метаболитов, названным «средними молекулами» (СМ), в основном и связывают понятие токсемии. По данным О.Н. Коваленко и соавт., Энтеросгель активно устраняет проявления эндогенной токсемии, например у ожоговых больных, у которых наблюдалось двукратное снижение уровня СМ при лечении Энтеросгелем.

В то же время и лактулоза способна снижать уровень СМ у пациентов с выраженным синдромом дисфункции ПТ и особенно печени; она рассматривается в качестве эталонного вещества для уменьшения проявлений интоксикации при печеночной энцефалопатии. Исходя из нормативных документов, сорбционная активность комбинации лактулозы с Энтеросгелем такая же, как у Энтеросгеля, однако клиническое влияние каждого препарата на течение синдрома интоксикации хорошо изучено, поэтому их комбинацию (ЛактоБиоЭнтеросгель) необходимо рассматривать в качестве патогенетической терапии интоксикационного синдрома, особенно связанного с дисфункцией ПТ.

Кроме того, пребиотики, усиливая функцию микробиоценоза кишечника, усиливают и протеолиз эндотоксинов, аллергенов и антигенов. Это касается всасывания в кишечнике частично переваренных белков, в том числе способствующих развитию пищевой непереносимости и сопутствующих им кожных заболеваний. Естественно, при нарушении микробиоценоза эти субстанции попадают в кровь. В настоящее время показана прямая связь большинства хронических поражений, эритематозной волчанки, псориаза и др. с недостатком и сниженной функциональной активностью пребиотиков в организме.

Таким образом, сочетание в комбинированных сорбентах (Сорболонг, ЛактоБиоЭнтеросгель и др.) пребиотика и сорбента – новое направление в лечении и профилактике интоксикационного синдрома, особенно на фоне дисфункций ПТ.

*Список литературы находится в редакции*

®