

Какие дозы урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) эффективны при неалкогольном стеатогепатите? Обзор клинических исследований

Продолжение. Начало на стр. 39.

Безопасность

У пациентов, получавших терапию УДХК, отмечено статистически достоверное снижение уровней глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина и индекса инсулинорезистентности НОМА по сравнению с группой плацебо (табл.). Выявлено умеренное, но статистически незначимое ($p < 0,09$) снижение массы тела на фоне терапии УДХК ($-1,65 \pm 3,82$ кг) по сравнению с группой плацебо ($0,37 \pm 4,14$ кг). Дополнительный анализ показал, что метаболические сдвиги не были связаны с уменьшением массы тела. Такую же тенденцию к потере массы тела продемонстрировали пациенты без нормализации АЛТ в группе УДХК в отличие от пациентов группы плацебо. Это свидетельствует о том, что нормализация АЛТ также не объясняется потерей массы тела.

Обсуждение

В рамках данного исследования терапия высокими дозами УДХК привела к значительному снижению уровня АЛТ у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ. Нормализация АЛТ в ходе лечения наблюдалась у каждого четвертого пациента, получавшего УДХК. Уровень АЛТ в группе больных, получавших высокие дозы УДХК, начал снижаться после первых трех месяцев лечения и продолжал снижаться в течение всего периода терапии. У пациентов группы плацебо значения АЛТ оставались стабильными в течение 12 мес, и это доказывает, что снижение АЛТ было обусловлено именно терапией УДХК. Дополнительное подтверждение было получено в результате специального корреляционного анализа, который определил терапию высокими дозами УДХК как независимый прогностический фактор снижения АЛТ.

Несмотря на то что в группе УДХК отмечалось некоторое снижение массы тела больных, оно не являлось причиной снижения уровня АЛТ. Потеря лишь 3% массы тела не достаточна для нормализации АЛТ.

Можно предположить, что снижение уровня АЛТ отражает уменьшение активности воспаления ткани печени на фоне терапии УДХК. В одном из исследований, где назначалась двухгодичная терапия УДХК пациентам с НАСГ, было показано, что после поправки на исходный уровень АЛТ показатели изменения уровня АЛТ во время терапии были тесно связаны с изменениями активности воспалительного процесса (Suzuki A., 2006). Изменения уровня АЛТ служили независимым прогностическим фактором гистологического улучшения или ухудшения. Таким образом, данные настоящего исследования, демонстрирующие существенное и устойчивое снижение АЛТ, позволяют предположить, что высокие дозы УДХК способны улучшить состояние тканей печени при некротическом воспалении. Такое предположение базируется еще и на множественных данных исследований *in vivo* и *in vitro*, которые продемонстрировали наличие у УДХК гепатопротекторных свойств. Так, УДХК снижает проницаемость митохондриальной мембраны и блокирует высвобождение

гидролитических ферментов из поврежденных гепатоцитов (Kobak G.E. et al., 2002). По данным Neuman M. et al. (2002), УДХК снижает выработку провоспалительного фактора некроза опухолей α у пациентов с первичным билиарным циррозом печени. УДХК возобновляет нарушенную деятельность естественных клеток-киллеров и может замедлять прогрессирование фиброза у пациентов с НАСГ (Nishigaki Y. et al., 1996). В исследовании Balmer M.L. et al. (2009) УДХК уменьшала количество апоптотических клеток печени в биоптате от пациентов с НАСГ почти наполовину. Также предполагается, что УДХК снижает активность воспаления ткани печени путем изменения метаболизма арахидоновой кислоты (Ikegami T. et al., 2005). Такие свойства, как стабилизация клеточных мембран, нормализация липидного обмена в печени и иммуномодуляция, могут обеспечить защиту гепатоцитов от оксидативного стресса (Bellentani S. et al., 1996).

В данном исследовании у пациентов, получавших высокие дозы УДХК, значительно уменьшилась степень фиброза по результатам FibroTest. Вероятно, некоторая степень снижения показателей FibroTest могла быть связана с уменьшением уровня гамма-глутамилтранспептидазы – одного из составляющих оценки FibroTest, хотя терапия УДХК снизила содержание ГГТП в среднем на 32% даже у пациентов со стабильными или повышенными показателями FibroTest.

Неожиданным результатом стало значительное улучшение таких метаболических параметров, как уровни глюкозы и инсулина натощак и индекс НОМА. Степень таких улучшений невозможно объяснить минимальной потерей массы тела пациентами группы УДХК.

Важным результатом этого исследования стали отличные показатели безопасности высоких доз УДХК у пациентов с НАСГ. В предыдущих исследованиях, где применялись высокие дозы УДХК (23–28 мг/кг), также не отмечались новые или тяжелые побочные эффекты, а общая переносимость высоких доз УДХК не отличалась от переносимости стандартных доз (Angulo P. et al., 1999; Cullen S.N. et al., 2008; Harnois D.M. et al., 2001).

Таким образом, можно выделить основные выводы данного исследования:

- терапия УДХК в дозах 28–32 мг/кг массы тела ежедневно является безопасной и хорошо переносимой пациентами с НАСГ;
- терапия высокими дозами УДХК способствовала значительному и устойчивому снижению уровня АЛТ; это подтверждает предположения о том, что множественные гепатопротекторные свойства УДХК способствуют нормализации функции поврежденных клеток печени и уменьшает активность воспаления у пациентов с НАСГ;
- положительное действие высоких доз УДХК на показатели гликемии и чувствительности к инсулину, вероятно, объясняется предполагаемыми метаболическими свойствами препарата, а не только потерей массы тела в ходе лечения.

Статья предоставлена представительством «Др. Фальк Фарма ГмБХ» в Украине

Коморбидность

Течение многих заболеваний у детей в современных условиях характеризуется сочетанностью поражения, в патологический процесс часто вовлекаются несколько органов и даже систем. Такое состояние получило название коморбидности – одновременное наличие двух или больше (полиморбидность) заболеваний. При этом следует иметь в виду, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. Особенно характерна коморбидность для заболеваний пищеварительной системы: обычно наблюдается одновременное вовлечение в процесс органов гастродуоденальной зоны и пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), желчевыводящих путей и печени (гепатохолецистит), а иногда и поджелудочной железы (холецистопанкреатит), перечисленных органов пищеварения и кишечника (хронический гастродуоденит и хронический колит и т.д.) [2].

Как свидетельствуют данные литературы и собственные наблюдения [7, 19], особенно часто встречается коморбидность функциональных заболеваний пищеварительной системы: эзофагоспазма, функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, билиарных дисфункций, гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов, что объясняется единым механизмом патогенеза этих состояний.

Актуальность проблемы и дефиниция

Степень влияния коморбидности на состояние пациента может быть разной. С одной стороны, родители и ребенок могут не догадываться о существовании коморбидного заболевания и не испытывать в связи с ним никакого дискомфорта; нередко коморбидные нарушения выявляются случайно при обследовании. С другой – очевидно, что когда коморбидность сопровождается клиническими проявлениями, они могут существенно влиять на общее состояние, значительно нарушая качество жизни пациента в целом. Показано, что нередко именно коморбидные нарушения являются ведущим фактором, ухудшающим течение основного заболевания и/или приводящим к его хронизации. Не следует путать коморбидность с осложнениями заболевания – последние не относятся к коморбидным расстройствам.

Наряду с коморбидностью выделяются также понятия «синтропия» и «интерференция». О синтропии говорят в случаях одновременного развития двух или более патогенетически тождественных заболеваний: об интерференции – в случаях развития одного заболевания под влиянием другого.

Термин «коморбидность» (comorbidity) был впервые предложен Feinstein в 1970 г. для отображения существования «любых клинических сущностей, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента» [8]. В соответствии с современными представлениями различают следующие сочетания двух патологических состояний: они имеют общие этиологические или патогенетические механизмы (например, биохимические либо генетические) – в этом случае речь идет о синтропии; одно заболевание вызывает другое – интерференция. Случайное сочетание двух заболеваний, как указывалось выше, не расценивается как коморбидная связь [12].

Теоретические и практические аспекты коморбидности изучали и продолжают изучать многие авторы. Ф.А. Беляев [8] в клинических лекциях для врачей, изданных в Иркутске в 2011 г., сформулировал 12 тезисов коморбидности: коморбидность встречается часто, особенно у пожилых; коморбидность неоднородна: случайная, причинная, осложненная, неуточненная; коморбидность увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз; коморбидность следует учитывать при диагностике болезней; при коморбидных заболеваниях следует уточнить лечение; лечение нескольких болезней требует учета сочетаемости препаратов; коморбидные болезни увеличивают затраты ресурсов; коморбидность повышает риск побочных эффектов медикаментов; коморбидные болезни снижают приверженность к лечению; необходимо расширить исследования коморбидности; важна оптимальная стратегия лечения коморбидных болезней (последовательная или параллельная); в рекомендации следует включать разделы коморбидности.

Коморбидность в педиатрической практике может рассматриваться в двух основных аспектах: сочетанная патология пищеварительных органов между собой, что встречается достаточно часто и является одной из характерных особенностей заболеваний пищеварительной системы у детей; и сочетание патологии пищеварительных органов с поражением других органов и систем.

Желудок и двенадцатиперстная кишка

Среди пищеварительных органов коморбидность наиболее характерна для хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Гастродуоденальная патология занимает особое место среди заболеваний пищеварительной системы у детей. Это объясняется не только частотой (60–70% в структуре хронических заболеваний пищеварительного тракта) и своеобразием клинического течения заболеваний желудка и ДПК, но и ролью, которую играет ДПК в физиологии и патологии пищеварения. Являясь своего рода гипофизом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ДПК с помощью дуоденальных гормонов осуществляет регуляцию секреторной, моторной и эвакуаторной деятельности всей пищеварительной системы. Поэтому поражение ДПК неизбежно сказывается на деятельности других органов ЖКТ, что усугубляет первичную патологию и существенно влияет на характер течения заболевания.

Прежде всего обратим внимание на взаимосвязь желудка и ДПК. Сочетание хронического гастрита и дуоденита (гастродуоденит) для педиатрической практики почти традиционно и основывается на том, что воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ) обычно сочетается с поражением СО ДПК, то есть имеет место коморбидность. При этом возникает вопрос, одновременно ли поражаются СОЖ и ДПК (синтропия) или поражение какого-либо отдела (желудок, ДПК) предшествует другому и влияет на его возникновение (интерференция).

Учитывая разнообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов гастродуоденальной патологии у детей, можно предположить, что первичность поражения (желудок или ДПК) во многом определяется формой заболевания.

Наиболее частой формой хронического гастрита у детей (80% всех случаев) является хеликобактерассоциированный гастрит. Первоначально *Helicobacter pylori* колонизирует пилороантральный отдел желудка, в результате чего развивается антральный гастрит. Хеликобактерии, нарушая механизмы гуморальной регуляции секреции соляной кислоты, способствуют постоянной гиперхлоргидрии, а воспалительный процесс в антральном отделе желудка ведет к нарушению функции привратника. Оба эти фактора приводят к сбросу кислого содержимого желудка в ДПК. Формируется антробулбит, а в дальнейшем антродуоденит. В организме развиваются компенсаторные

заведуючий кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

В детской гастроэнтерологии

реакции, направленные на борьбу с гиперсекрецией и закислением ДПК, в том числе дуоденогастральный рефлюкс. Если компенсаторные реакции оптимально соответствуют по силе патологическим влияниям, то воспалительный процесс локализуется, ограничиваясь антральным отделом желудка. При недостаточности компенсаторных механизмов инфекция продолжает распространяться в нисходящем направлении: поражаются постбульбарные отделы, а в луковице ДПК развиваются более глубокие изменения, в том числе и деструктивные. В условиях преобладания компенсаторных механизмов над патологическими, то есть при возникновении неадекватно сильного ответа на экзогенный фактор, эндогенные механизмы защиты приобретают патологическую окраску и болезнь прогрессирует в нисходящем направлении. При этом формируется распространенный гастрит, а в антральном отделе развивается атрофия [7]. Сила компенсаторного ответа зависит от многих факторов, в числе которых наследственность, вегетативный статус, психоэмоциональный тонус. У детей кислотопродукция, как правило, повышенная и гастроуденальная патология развивается по нисходящему типу. Иными словами в случаях хронического антрального хеликобактерассоциированного гастрита имеет место типичная интерференция — влияние одного заболевания на развитие другого, в данном случае дуоденит развивается под влиянием гастрита.

Иная взаимосвязь имеет место при хроническом рефлюкс-гастрите. Под влиянием развития дуоденогастрального рефлюкса угнетаются физиологические механизмы секреции соляной кислоты: заброс желчи из ДПК в желудок приводит к повышению pH антрального отдела, высвобождению гастрина и стимуляции кислотопродукции. В результате под воздействием агрессивных компонентов желчи и гиперпродукции соляной кислоты развивается рефлюкс-гастрит — процесс идет в восходящем направлении. Это тоже интерференция — гастрит развивается под влиянием патологических воздействий из ДПК.

Хронический аутоиммунный гастрит представляет собой прогрессивный воспалительный процесс СО преимущественно фундального отдела желудка, сопровождающийся атрофическими изменениями СОЖ. Клинико-морфологической особенностью аутоиммунного атрофического гастрита является уменьшение числа специализированных гранулоцитов, обеспечивающих секреторную функцию желудка и замещение их более простыми клетками, в том числе вырабатывающими слизь. Обширная атрофия СО тела желудка, как правило, ассоциируется с гипосекрецией соляной кислоты и нарушением выработки пепсиногена. Хронический аутоиммунный атрофический гастрит может сопровождаться явлениями дуоденита, но в этом случае, на наш взгляд, следует говорить о синтропии, а не интерференции.

Исследование, проведенное в г. Харькове, в определенной степени подтверждает вышеприведенные суждения [7]. Под наблюдением находились больные (n=81) в возрасте от 12 до 17 лет, которым была проведена эндоскопия с гистологическим исследованием биоптатов из антрального отдела желудка и ДПК. Гистология показала, что воспалительный процесс СО выявлен у 93±3% в антральном отделе желудка и у 55 из 61 больного (90±4%) в ДПК. Хеликобактерная инфекция СО (уреазный тест) выявлена у 82±4% больных хроническим гастритом, при этом активный воспалительный процесс отмечался преимущественно у Нр-инфицированных детей. У 87±5% больных хроническим дуоденитом также выявлено наличие Нр-инфекции, причем желудочная метаплазия, колонизация на СО ДПК Нр-инфекции приводит к последующему формированию активного

дуоденита с развитием на фоне поверхностного или начального атрофического процесса деструктивных изменений у 53±7% больных.

Таким образом, воспалительные изменения СОЖ (гастрит) в большинстве случаев сопровождаются воспалительными изменениями ДПК (дуоденит) — коморбидность. Первичность поражения СОЖ или ДПК во многом определяется этиологией заболевания: при антральном Нр-ассоциированном гастрите имеет место интерференция из желудка (гастроуденит), при рефлюкс-гастрите — интерференция со стороны ДПК. В то же время в ряде случаев имеет место одновременное поражение СОЖ и ДПК — синтропия.

Гастроуденальная зона и пищевод

Однако органы гастроуденальной зоны коморбидны не только между собой, но и с другими органами и системами ЖКТ. При этом одним из частых проявлений коморбидности является сочетанное поражение пищевода, что связано с формированием гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и последующего возможного развития рефлюкс-эзофагита.

Под ГЭР понимают непроизвольное затекание или заброс желудочного или желудочно-кишечного содержимого в пищевод. Основной причиной его возникновения является несостоятельность пищеводно-желудочного перехода. В механизме закрытия кардии основная роль принадлежит кардиальному сфинктеру. Кардиальное мышечное утолщение, трактуемое как сфинктер, приобретает наибольшую выраженность в возрасте 1-3 лет. Периодическое снижение тонуса ведет к появлению физиологического ГЭР, совпадающего с актом глотания, непродолжительного и небольшого по объему — 0,23±0,07 мл/мин.

При обследовании здоровых добровольцев показано, что в течение суток эпизоды ГЭР составляют в среднем 2% времени, в течение которого обследуемые находятся в вертикальном положении и 0,3% времени, проведенного в положении лежа. Примерно 10% населения ежедневно ощущают какие-либо явления, связанные с пищеводом, однако ГЭР выявляется и у людей без определенной симптоматики.

При частом и длительном нарушении целостности пищеводного барьера развивается патологический или избыточный ГЭР, в возникновении и прогрессировании которого участвуют различные факторы, способствующие нарушению эффективности антирефлюксного механизма.

Частота ГЭР у детей достаточно высока. ГЭР диагностирован у 18,6% больных с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта, прошедших исследование в эндоскопическом кабинете кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии ХМАПО в течение ряда лет, причем у подавляющего большинства из них (14,7%) на фоне ГЭР отмечены различной степени воспалительные изменения СО пищевода [2].

Таким образом, коморбидность заболеваний органов гастроуденальной зоны и пищевода достаточно высока и составляет около 15% случаев, причем отмечается интерференция — развитие одного заболевания (рефлюкс-эзофагит) под влиянием другого (гастрит или гастроуденит, язвенная болезнь), что связано с повышенным кислотообразованием, оказывающим влияние на кардиальный сфинктер пищевода. Рефлюкс-эзофагит значительно утяжеляет гастроуденальную патологию; при длительном течении может приводить к изъязвлению, стенозу и малигнизации. В ряде случаев развивается щелочной эзофагит в результате заброса в пищевод дуоденального содержимого.

Гастроуденальная зона и желчевыводящие пути

Сочетанное поражение органов гастроуденальной зоны и гепатобилиарной системы также встречается достаточно часто. Структура хронических заболеваний билиарной системы у детей разнообразна — от билиарных расстройств функционального генеза (дискинезии), определяемых Маастрихтским соглашением-3 как функциональное билиарное расстройство желчного пузыря (E1) и функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди (E2), до желчно-каменной болезни, удельный вес которой в последние годы значительно возрос [3, 5].

В литературе имеются убедительные доказательства связи желчнокаменной болезни как с билиарными расстройствами гипокинетического типа, приводящими к явлениям холестаза, так и с воспалительными изменениями желчного пузыря — холециститом [4, 10, 14]. Застой желчи способствует усилению всасывания жидкости и водорастворимых эмульгированных веществ, в результате чего концентрация холестерина и билирубина в желчи повышается, а желчных кислот снижается (холецистогенная дисхолия). При воспалении концентрация желчных кислот в желчи снижается вследствие их всасывания, а воспаленная СО желчного пузыря выделяет экссудат, содержащий большое количество муцина и кальция, которые являются основой для отложения солей. Таким образом, как билиарные дисфункции, так и воспалительные состояния желчного пузыря являются своего рода предшественниками желчнокаменной болезни, причем вероятность ее развития на фоне холецистита значительно возрастает. Однако влияние одной нозологической формы на развитие другой наблюдается не только внутри билиарной патологии.

Под наблюдением находилось 106 детей с верифицированным диагнозом «хронический холецистит» [3]. Заболевание чаще встречалось у мальчиков — 62 (58,5±4,79%). Большинство детей находилось в возрасте 10-12 лет — 42 (39,6±4,75%) и 13-15 лет — 52 (49,1±4,9%). У 81 ребенка (76,4±4,12%) длительность заболевания превышала год.

В клинической картине хронического холецистита в различных сочетаниях и с разной степенью выраженности отмечались три основных синдрома: болевой, диспептический и хронической хронической интоксикации. Боли в животе в большинстве случаев носили характер давящих, распирающих, периодических усиливающихся после пищевой или физической нагрузки. Локализовались они преимущественно в области правого подреберья, иногда иррадировали под правую лопатку. Из диспептических явлений наиболее характерными были избирательный аппетит, запах изо рта, тошнота, изредка — рвота, нарушения стула, преимущественно в виде запора или смена запора поносом. Признаки хронической интоксикации проявлялись слабостью, повышенной утомляемостью; субфебрильная температура имела место лишь у отдельных больных.

При осмотре у большинства детей отмечали бледность кожного покрова, обложенность языка. При пальпации живота у всех 106 больных выявлена болезненность в области правого подреберья с положительными пузырьными симптомами и пальпировалась увеличенная до 1-5 см, чувствительная при пальпации печень.

Наряду с вышеперечисленными проявлениями у 57% детей отмечались жалобы и объективные данные, свидетельствующие об одновременном поражении органов гастроуденальной зоны: боли в эпигастральной области и пилородуоденальной зоне натощак или после еды, отрыжка кислым, изжога, болезненность в эпигастральной области по средней линии живота. Проведенное фиброгастроуденоскопическое



Ю.В. Белоусов

исследование выявило у всех больных с перечисленными выше жалобами различной степени изменения, которые классифицированы как функциональная диспепсия или хронический гастроуденит. Это не только свидетельствует о коморбидности гастроуденальной и билиарной патологии, но и позволяет предположить их взаимное влияние друг на друга (интерференция). В то же время нельзя исключить одновременного поражения этих систем (синтропия).

Гастроуденальная зона и толстая кишка

Коморбидность хронических заболеваний органов гастроуденальной зоны и толстой кишки также не вызывает сомнений. Одним из частых симптомов гастроуденальной патологии является хронический запор, особенно выраженный при язвенной болезни ДПК, что связано с многими факторами, в том числе с вагусной дилатацией толстой кишки. Само по себе наличие подобного симптома свидетельствует о функциональных нарушениях толстой кишки (гипокинетическая дискинезия или функциональный запор по МКБ-10). Однако, как показывают наши исследования [5, 6], изменения толстой кишки при гастроуденальной патологии у детей не ограничиваются функциональной патологией.

В структуре хронических заболеваний органов пищеварения у пациентов, госпитализированных за последнее десятилетие в детское гастроэнтерологическое отделение одной из больниц г. Харькова, заболевания желудка и ДПК составили 83,4%, причем у 37% из них гастроуденальная патология сопровождалась симптомокомплексом хронического запора.

Углубленное исследование 137 детей в возрасте от 5 до 14 лет с гастроуденальной патологией и хроническим запором позволило у 109 из них (79,6%) диагностировать хронический гастроуденит, у 17 (12,4%) — язвенную болезнь ДПК и у 11 (8%) — функциональную диспепсию.

На фоне клинической симптоматики, обусловленной гастроуденальной патологией, отмечались симптомы, связанные с вовлечением в процесс толстой кишки — нарушения опорожнения, изменение характера каловых масс, боль по ходу толстой кишки, иногда во время акта дефекации, болезненность при пальпации толстой кишки. При этом выраженность симптомов у большей части детей была значительной.

Ректоскопическое исследование состояния толстой кишки проведено у 90 детей. У 89 из них (98,8%) эндоскопически выявлены разные варианты хронического проктосигмоидита: катаральный (73 ребенка, 82,1%), катарально-фолликулярный (14 детей, 15,7%), эрозивный (2 ребенка, 2,2%). Даже если согласиться с распространенным сейчас мнением, что катаральные (поверхностные, начальные, обратимые) изменения могут наблюдаться и при функциональной патологии толстой кишки (синдром раздраженного кишечника — СРК), следует признать, что сочетанное поражение органов гастроуденальной зоны и толстой кишки достаточно закономерно и достоверно. Подтверждением этого является морфологическое исследование биоптатов толстой кишки, проведенное у 48 детей этой

Продолжение на стр. 42.

Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою педіатричної гастроентерології і нутриціології Харківської медичної академії послідипломного образования

Коморбидність в дитячій гастроентерології

Продолжение. Начало на стр. 40.

группы. Лишь у 3,6% больных СО толстой кишки оказалась неизменной, у 93,7% определялись морфологические изменения от начальных без атрофии (20%) до атрофических (80%).

Коморбидность гастродуоденальной патологии и кишечника может протекать по типу как синдропа, так и интерференции. Наши исследования показали, что у 35,6% больных изменения со стороны толстой кишки возникли одновременно с развитием гастродуоденальной патологии (синдропа), но в ряде случаев заболевания желудка и ДПК предшествовали патологии кишечника и возникали при длительном и тяжелом течении болезни (интерференция). Наконец, 10,2% детей страдали запором с первых месяцев и даже дней жизни, что позволяет предположить определенную роль патологии толстой кишки в развитии гастродуоденального заболевания.

Коморбидность функциональной патологии

Однако с наибольшей частотой явления коморбидности отмечаются при функциональных нарушениях пищеварительных органов: эзофагоспазм, функциональная диспепсия, билиарная дисфункция, синдром раздраженного кишечника [1, 9, 21]. Даже при первом рассмотрении этих состояний обращает на себя внимание то, что в основе клинических проявлений каждого из них лежат нарушения моторики соответственно пищевода, желудка, желчного пузыря и толстой кишки; при этом основным клиническим проявлением является боль, обусловленная дискинетическими расстройствами. Безусловно, в зависимости от локализации болевой синдром имеет свои особенности, наряду с болевыми проявлениями имеют место и другие симптомы, но определяющими и объединяющими эти заболевания (синдромы) факторами все-таки является общность патогенетических механизмов (нарушения моторики различных отделов ЖКТ в результате расстройств нервной регуляции), основных клинических проявлений (абдоминальная боль) и принципов профилактики и лечения [17, 18]. Это подтверждается даже при поверхностном рассмотрении каждого из вышеперечисленных заболеваний, несмотря на это каждое из них имеет свою отдельную рубрику в МКБ-10.

Эзофагоспазм (идиопатический диффузный спазм пищевода, кардиоспазм), на наш взгляд, правильнее рассматривать в рамках гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Заболевание характеризуется интермиттирующим, но сильным и иногда длительным спазмом пищевода, чаще нижней его трети, возникающим во время акта глотания. В этиологии заболевания важную роль играют психические факторы, в частности отрицательные эмоции [2]. Основные симптомы эзофагоспазма – боль за грудиной и дисфагия. Диагноз подтверждается рентгенологическим или фиброскопическим исследованием – спазмирована дистальная часть пищевода, контуры которой испещрены многочисленными, меняющими свое положение зарубками, что придает пищеводу вид штопора. В основе коррекции – нормализация режима питания, психотерапия, спазмолитики или холинолитики, седативные препараты.

Функциональная диспепсия (невроз желудка, синдром раздраженного желудка, псевдоязвенный синдром, неязвенная диспепсия, неорганическая диспепсия, эссенциальная диспепсия, идиопатическая диспепсия, функциональное секреторно-двигательное заболевание желудка, дискинезия желудка и др.). В основе заболевания лежит нарушение регуляторных механизмов: вегетативные дисфункции, психоэмоциональные и стрессовые факторы [11]. Клинические проявления –

боль в верхнем отделе живота – чаще связаны с нарушениями моторики гастродуоденальной зоны и повышенной чувствительностью рецепторного аппарата желудка к растяжению. Диагноз устанавливается эндоскопически на основании отсутствия признаков воспалительно-деструктивных изменений СО при наличии нарушений моторики. В основе коррекции лежит регуляция режима деятельности, отдыха, питания, психотерапия, прием седативных препаратов, спазмолитиков или прокинетики, по показаниям – антацидов или стимуляторов секреции.

В основе **СРК (синдрома раздраженной толстой кишки, дискинезии кишечника)** лежит нарушение двигательной функции кишечника, часто связанное с психоэмоциональными факторами [5, 20]. Основные клинические проявления заболевания – абдоминальная боль и нарушения стула (запор, понос). Диагноз устанавливается эндоскопически на основании исключения воспалительных изменений толстой кишки. В основе лечения – нормализация режима труда, отдыха, питания, психотерапия, прием седативных препаратов, холинолитиков или прокинетики.

Дискинезии желчного пузыря (билиарные дискинезии) – это моторно-тонические нарушения желчного пузыря, пузырных протоков и сфинктерного аппарата желчных путей в результате воздействия комплекса факторов, среди которых ведущую роль играют нарушения центральной и вегетативной нервной системы под воздействием стрессовых ситуаций, нервных перегрузок (вегетоневроз) [10]. Основным клиническим проявлением заболевания является абдоминальная боль, характер которой зависит от типа дискинезии желчного пузыря (гипер- или гиподискинезия) и тонуса сфинктерного аппарата (гипер- или гипотонус). В основе лечения наряду с режимными и диетическими рекомендациями лежит использование холеспазмолитиков и холинолитиков.

Длительное время функциональные нарушения моторики у детей называли дискинезиями: дискинезия пищевода, дискинезия желудка, дискинезия кишечника. По сути, это было верно, так как не подлежит сомнению тот факт, что в основе этих заболеваний лежит прежде всего нарушение моторики. К настоящему времени понятие «дискинезия» сохранилось, пожалуй, только в номенклатуре билиарной патологии, да и то уже используют термин «билиарные дисфункции».

Итак, что же объединяет эти четыре синдрома (заболевания), кроме особенностей этиологии, патогенеза, клинических проявлений и подходов к лечению? Во-первых – анатомические особенности. Пищевод, желудок, желчный пузырь, кишечник представляют собой полые органы, обеспечивающие, кроме пищеварительной, двигательную функцию, причем последняя является не менее важной, чем пищеварение. Совершенно естественно, что реакция различных полых органов на расстройство нервной регуляции однотипна и проявляется спазмом либо гипотонией; при этом несомненную роль играет также повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки органа к растяжению.

Во-вторых, все рассматриваемые заболевания (синдромы) представляют собой типичные психосоматические нарушения; расстройства нервной регуляции пищеварения имеют под собой психическую составляющую, что определяет особенности личности ребенка, которые во многом обусловлены наследственным фактором и определяют характер реагирования на ту или иную травмирующую ситуацию.

В-третьих, несмотря на выраженность клинической симптоматики, которая в отличие от органических заболеваний

отличается вариабельностью и далеко не всегда соответствует объективному статусу, перечисленные синдромы (заболевания) в большинстве случаев обратимы.

Наконец, все перечисленные заболевания (синдромы) носят функциональный характер: нарушение функции того или иного пищеварительного органа связано с расстройством регуляции органа. При этом следует иметь в виду, что в основе представлений о функциональных заболеваниях пищеварительной системы должен находиться принцип единства структуры и функции. С одной стороны, не существует ни чисто функциональных, ни чисто структурных (морфологических) изменений: ни один фактор внутренней и внешней среды не может иметь влияние на ту или иную функцию непосредственно – они изменяются исключительно под воздействием этих факторов на соответствующие структуры, осуществляющие эту функцию, то есть функциональный характер изменений условен, относителен и зависит от уровня проводимых исследований. Отсутствие изменений на клеточном органном и тканевом уровнях не исключает наличие молекулярных и субклеточных изменений [15, 16]. Однако эти теоретические постулаты не исключают правомерность выделения функциональной патологии, при которой обычные методы исследования, в том числе морфологический, не выявляют структурных изменений. Именно это позволяет рассматривать перечисленные заболевания (синдромы) как следствие функциональных нарушений. Наиболее четко это сформулировал В.Т. Ивашкин и А.А. Шептулин: [9] «В гастроэнтерологии функциональные заболевания – это различные устойчивые комбинации хронических и (или) рецидивирующих симптомов, чаще свидетельствующих о нарушении двигательной функции и чувствительности и относящихся к глотке, пищеводу, желудку, билиарному тракту, тонкой, толстой кишке, аноректальной зоне, которые не находят в настоящее время объяснения известными морфологическими или метаболическими изменениями».

На наш взгляд, эти состояния представляют собой синдромы, имеющие общую этиологию и патогенез, в основе которых лежит нарушение двигательной функции того или иного полого органа и повышенная чувствительность его стенки к растяжению. Поэтому эти заболевания следует объединить под рубрикой «Синдромы двигательных расстройств пищеварительных органов» и формулировать диагноз следующим образом: «синдром функциональных двигательных расстройств» (соответственно пищевода, желудка, желчного пузыря, кишечника). Это избавит практического врача от путаницы, связанной с трактовкой результатов эндоскопических исследований при функциональной диспепсии или СРК и нацелит на патогенетическую терапию: коррекцию состояния центральной и вегетативной нервной системы и двигательных нарушений пищеварительного органа. На вопрос о том, можно ли синдром считать диагнозом, положительный ответ дает та же МКБ-10.

Нельзя не обратить внимание также на то, что перечисленные заболевания (синдромы) в большинстве случаев сочетаются между собой (коморбидность), причем эти сочетания чаще протекают по типу синдропа (одновременного поражения), что основывается на общих патогенетических механизмах.

По данным обзора Международной гастроэнтерологической ассоциации, функциональная диспепсия встречается у 42-87% взрослых, страдающих СРК, а почти у половины больных СРК (49%) отмечаются билиарные дисфункции, что подтверждает коморбидность (полиморбидность) основных функциональных заболеваний ЖКТ. Эти изменения касаются прежде всего моторных нарушений, отражая общие механизмы формирования функциональной патологии [12]. Некоторые авторы-терапевты называют эту закономерность «синдромом перекреста» функциональных заболеваний пищеварительного тракта [12, 13].

Наши данные подтверждают частоту коморбидности и даже полиморбидности при

функциональной патологии пищеварения. С наибольшей частотой отмечается сочетание функциональной диспепсии с СРК – 47% , с билиарной дисфункцией – 23%, характерным является также развитие на фоне функциональной диспепсии ГЭР – 12% [3, 5, 7]. При этом следует иметь в виду, что функциональные заболевания не ограничиваются нарушением моторики и секреции, что проявляется соответствующей симптоматикой, а нередко сопровождаются нарушениями психического и физического развития ребенка, обменных процессов. Кроме того, функциональные заболевания могут послужить причиной формирования органической патологии как в пределах одного органа (хронический гастрит, гастродуоденит и даже пептическая язва при функциональной диспепсии), так и в соседних (рефлюкс-эзофагит на фоне ГЭР, хронический колит на фоне СРК) и т.п. Это определяет необходимость своевременной диагностики и коррекции функциональных нарушений как важного условия профилактики тяжелой органической патологии у детей [2, 10].

Таким образом, коморбидность в детской гастроэнтерологической клинике встречается часто, она увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз заболевания, диагностика коморбидных состояний должна быть тщательной, а лечение адекватным с учетом сочетаемости препаратов.

Концепция коморбидности имеет большое значение не только для дифференциальной диагностики сосуществующих состояний и изучения их влияния на течение основного заболевания и качества жизни пациентов, но и для понимания объединяющих этиологических и патогенетических механизмов и для выбора наиболее эффективных подходов к их лечению.

Литература

1. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии. – Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 12-18.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология дитячого віку // Київ, 2007. – С.ПД Коляда. – 440 с.
3. Белоусов Ю.В., Журавлева И.В. Билиарная патология сегодня: этиологические аспекты и принципы коррекции // Современная педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 90-92.
4. Белоусов Ю.В., Шутова Е.В., Волошина Л.Г., Бабджанян Е.Н., Солодовниченко И.Г. Физико-химическая стадия желчнокаменной болезни у детей. – Методические рекомендации. – Киев. – 2006. – 20 с.
5. Белоусова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника у детей: теория та практика діагнозу // Перинатологія та педіатрія. – 2002. – № 2. – С. 43-44.
6. Белоусова О.Ю. Хронічний товстокишковий стаз при гастродуоденальній патології у дітей // Автореферат дис. – Харків. – 2001. – 20 с.
7. Белоусова О.Ю., Денисюк Т.А. Коморбидність при захворюваннях органів гастродуоденальної зони у дітей // Матеріали XVIII конгресу дитячих гастроентерологів Росії та країн СНГ. – 2011. – С. 88-90.
8. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности // Иркутск, 2011. – 305 с.
9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М: Медпресс, 2001. – 82 с.
10. Ильченко А.А. Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 5. – С. 25-29.
11. Корниченко Е.А., Нажиганов О.Н. Синдром желудочной диспепсии у детей // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 21-26.
12. Ливзан М.А., Орлова Н.И., Лялюкова Е.А., Костенко М.Б. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2-3. – С. 22-23.
13. Осипенко М.Ф., Бут-Гусанов В.И., Волошина Н.Б. «Синдром перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта // Сибирский мед. журнал. – 2008. – № 5. – С. 21-26.
14. Урсова Н.И. Проблемы функциональных расстройств билиарного тракта у детей и их коррекция // Русский медицинский журнал. – 2003. – С. 138-147.
15. Щербак П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 107-112.
16. Эйберман А.С. К дискуссии о функциональных и органических гастроэнтерологических нарушениях у детей // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 3. – С. 44-46.
17. Camilleri M., Tack J. Current medical treatments of dyspepsia and irritable bowel syndrome // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 481-493.
18. Drossman D.A. Rom III: The new criteria // Chin. Dig. Dis. – 2006. – Vol. 7. – № 4. – P. 181-185.
19. Hori K., Matsumoto T., Miwa H. Analysis of the Gastrointestinal Symptoms of Uninvestigated Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // Gut and Liver. – 2009. – Vol. 3. – № 3. – P. 192-196.
20. Pasnau R.O., Bystritsky A. On the comorbidity of anxiety and depression. In: der Boer J.M. (ed.) Handbook of depression and anxiety: a biological approach. NY // Marcel Dekker. – 1994; p. 45-56.
21. Wang A., Liao X., Xiong L. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based Rom111 criteria // BMC Gastroenterologia. – 2008. – Vol. 8. – P. 43.