

Виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки у лошат

Клінічні прояви (ВХШД-синдром)

➤ За матеріалами **д-ра М. Мюррей**, клініка коней Політехнічного університету Вірджинії, США

J.L. Becht і T.D. Byars [7], виділяють 3 класичні симптоми ВХШД у лошат: бруксизм, гіперсаливація і дорсальне положення. M.J. Murray [32] додає до переліку діарею. Бруксизм і дорсальне положення – симптоми вкрай неспецифічні, вони можуть супроводжувати різні розлади системи травлення. Гіперсаливація часто пов'язана з езофагітом, що виникає на фоні гастро-езофагального рефлюксу, який в свою чергу, є наслідком або важкого виразкового процесу або ж функціонального або структурного порушення пілородуоденального транспорту. Щодо виникнення діареї у лошат з виразковою хворобою, то вагомих доказів прямого взаємозв'язку досі не отримано, проте, у де-

Продовження. Початок див. у номері 6 (2008)

яких пацієнтів спостерігалася чітка залежність між початком антацидної терапії і припиненням діареї протягом 24 год. (при цьому всі інші можливі чинники діареї були виключені).

У значної частини хворих лошат спостерігаються ерозивні ураження слизової шлунку, причому найбільш сприятливими умовами є лошата віком від до 30 днів [39, 41, 42]. Ерозії плоского епітелію у зоні великої кривизни знайдено у 50% лошат (рис. 3). Причиною виникнення ерозій – дія соляної кислоти на відносно тонку незахищену слизову у перші тижні життя. Слід відзначити, що більшість таких уражень загоюються без зовнішнього втручання і клінічних наслідків [42].

Поверхневі ерозії залозистої слизової спостерігалися автором у близько 40% обстежених лошат віком до 14 днів, причому репарація дефектів проходила спонтанно.

Клінічна симптоматика не залежить від локалізації виразкового процесу (виразки можуть утворюватися як у залозистій, так беззалозистій зоні) (рис. 4). Ураження залозистої слизової спостерігаються на тілі шлунку (рис. 5), антрумі (рис. 6) і на пілорусі (рис. 7).

ВХШД може зустрічатися у лошат різного віку, проте, у дорослих коней – досить рідко. Вік більшості пацієнтів з діагнозом "виразкова хвороба" не перевищував 3-7 міс. На відміну від виразок шлунку, субклінічні ураження 12-палої кишки спостерігаються рідко. Виразки локалізуються переважно у проксимальній частині 12-палої кишки, і варіюють від дифузного запалення до локальних кровоточивих уражень.

Клінічні прояви ВХД подібні до таких при ВХШ, починаються раптово. Багато з них є проявами не самої виразки, а її наслідків – занепокоєння або, навпаки, пригнічення, лихоманка, зміни лейкограми (від лейкопенії до лейкоцитозу) і гіперфібриногенемії.

Ускладнення виразкової хвороби

Виразки шлунку і 12-палої кишки у лошат раннього віку (до 1 міс.) можуть супроводжуватися значною кро-



Рис. 3. Ендоскопічне зображення слизової шлунку у зоні великої кривизни у лошати 8-денного віку. Видно кровотечу з глибокої виразки беззалозистої зони прилеглої до margo plicatus, десквамацію поверхневого епітелію.

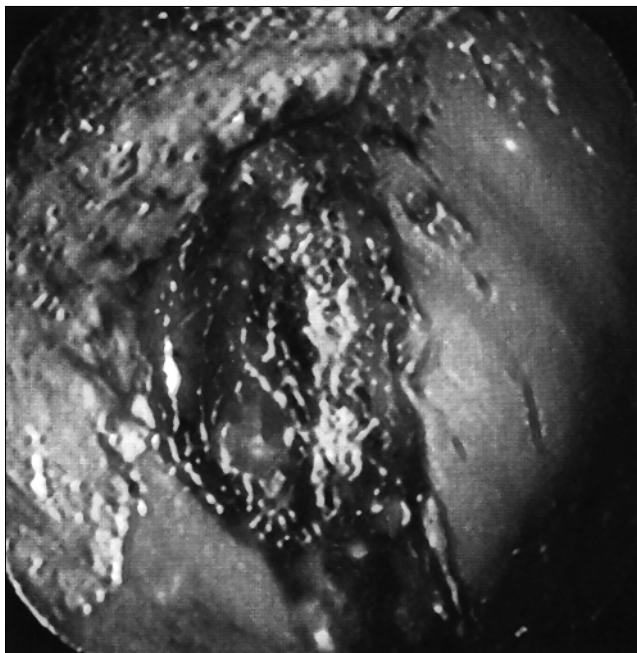


Рис. 4. Ендоскопічне зображення слизової шлунку у зоні великої кривизни у лошати віком 5 місяців. Видно кровотечу з беззалозистої зони поблизу *margo plicatus*. Проби рідини, отримані при ендоскопії мають коричнево-чорне забарвлення. Первинною проблемою був дифузний ентероколіт.

вотечею, що спричинює анемію і гіпоротеїнемію. Іншим важливим моментом є порушення евакуації шлункового вмісту, особливо якщо виразка локалізується на пілорусі або в 12-палій кишці. Акумуляція шлункового вмісту призводить до затримки кислих секретів шлункових залоз, що посилює формування виразок на беззалозистих ділянках плоского епітелію. У пацієнтів розвивається гастро-езофагальний рефлюкс і езофагіт (рис. 3) з проявами гіперсалівації. За розвитку важкого виразкового процесу виникають скорочення фундальної зони (рис. 10, 11).

Найбільш небезпечним явищем вважається перфорація виразки. У лошат реєструвалися випадки раптової загибелі після нетривалого періоду пригнічення – тобто перфорації не передували якісь інші ознаки. Більшість пацієнтів з перфорацією демонструють розвиток важкого фібринозного перитоніту. Кількість клітин і вміст білку в перитонеальній рідині може залишатися в межах норми, так як останні зв'язуються фібрином і накопичуються в сальнику. Проби перитонеальної рідини обов'язково піддають мікроскопічному дослідженню, мазки фарбують за Грамом – наявність бактерій свідчить про перфорацію. Іноді, великий сальник герметизує невеликі розриви стінки шлунка або ампули дванадцятипалої кишки. В будь-якому випадку, у більшості пацієнтів з перфорацією розвивається лихоманка і шок.

Встановлено, що ускладнення ВХД важчі, ніж при ВДШ: важке порушення евакуації шлункового вмісту, перфорація 12-палої кишки з перитонітом і/або спай-



Рис. 5. Ендоскопічне зображення слизової шлунку (справа) у лошати 25-денного віку з симптомами рецидивуючої діареї і інфекцією пупка. Видно глибокі ерозії на залозистій слизовій.

ками, стриктура кишки з повною або частковою обструкцією і висхідним холангітом і гепатитом [10].

Діагностика

"Золотим стандартом" діагностики захворювань залишається ендоскопія. Це єдиний метод, який доз-

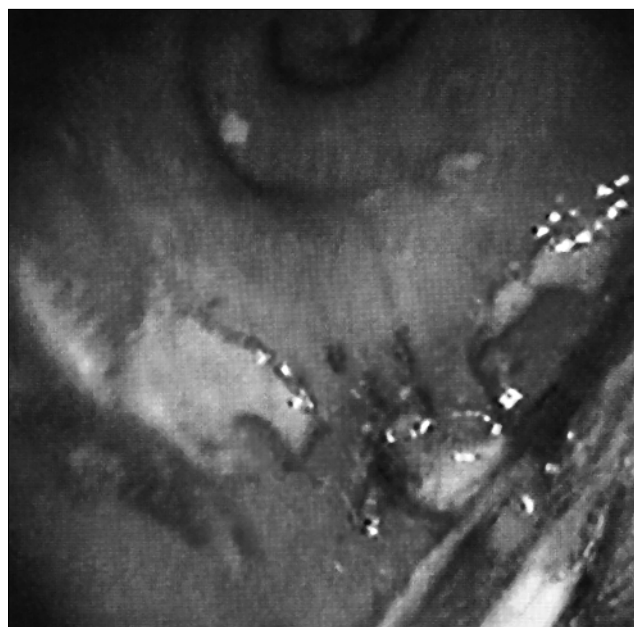


Рис. 6. Ендоскопічне зображення антрума і пілоруса у лошати віком 3 місяці з рецидивуючими коліками. Видно глибокі виразки на слизовій оболонці антрума.

Табл. 1. Препарати, які використовуються для лікування лошат з ВХШД

H2-блокатори	
Циметидин	20-25 мг/кг ж. м. per os; 1 р./6-8 год.
	6,6 мг/кг ж. м. в/в; 1 р./6 год.
Ранітидин	6,6 мг/кг ж. м. per os; 1 р./8 год.
	1,5 мг/кг ж. м. в/в; 1 р./8 год.
Інгібітори протонної помпи	
Омепразол (Prilosec, Losec і т. д.)	1,5 мг/кг ж. м. per os; 1 р./8 год. або через носостравохідний зонд
Паста омепразол (Gastrogard)	4 мг/кг ж. м. per os; 1 р./дн.
Антацидні засоби	
Маалокс ТС	240 мл 1 р./4год. per os
Міланта II	240 мл 1 р./4год. per os
Маалокс-екстра	240 мл 1 р./4год. per os
Мукопротектори	
Сукральфат	10-20 мг/кг per os; 1 р./6-8 год.
Прокінетики	
Бетанехол	0,35 мг/кг per os; 1 р./6-8 год.
	0,02 мг/кг п/ш; 1 р./6-8 год.

воляє безпосередньо обстежити слизову шлунку і 12-палої кишки, оцінити локалізацію і важкість процесу. Методика гастродуоденоскопії у лошат описана М. J. Murray у 1997 р. [31].

Додатковими діагностичними заходами є ретельна оцінка і аналіз клінічних ознак, своєчасне виявлення крові у шлунковому соці і фекаліях, контрастна радіографія, абдомінальне УЗД і парацентез.

На жаль, всі ці методи здатні виявити виразку 12-палої кишки лише у достатньо розвиненому стані, коли лікування вимагатиме набагато більше зусиль.

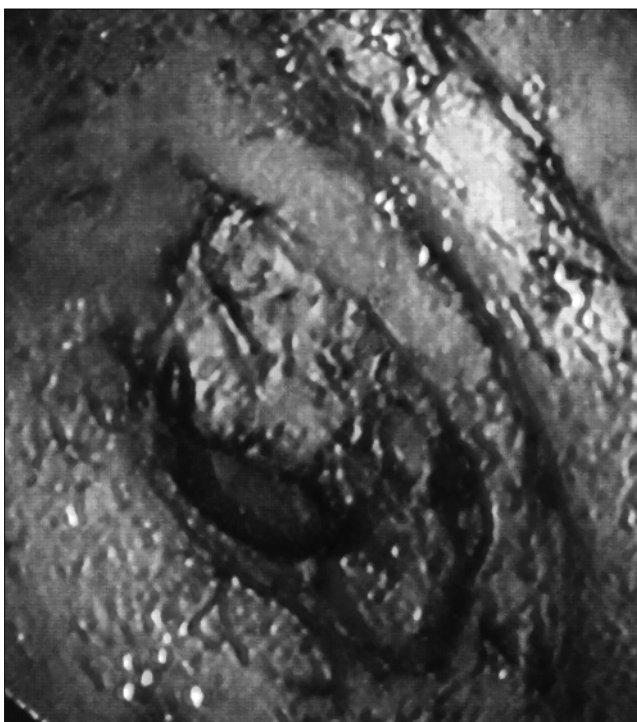


Рис. 7. Глибока кровоточива виразка пілоруса.

Вміст шлунку у лошат з виразною шлунковою кровотечею має темно-коричневе забарвлення. Якщо ж кровотеча слабка, то виявити приховану кров у кислому середовищі шлунку досить важко.

Незрілість ферментації кишечного вмісту у лошат раннього віку дозволяє встановити сліди прихованої крові у фекаліях, проте, у пацієнтів старшого віку та дорослих коней гемоглобін крові повністю деградує під час проходження ободової кишки [45].

Рентгенологічне дослідження

Рентгенографія дає змогу діагностувати системну атонію кишечника або порушення евакуації шлункового вмісту (у якості контрастної речовини використовують традиційні сполуки барію) [38]. Накопичення рідини в шлунку на рентгенограмах краніальної частини черевної порожнини зустрічається при важких формах виразок 12-палої кишки і пілоруса. Безпосередня візуалізація виразки (за деякими виключеннями) неможлива.

В більшості лошат з виразкою пілоруса або 12-палої кишки час проходження барію подовжений (> 2 год.), видно нерівний край слизової у нисхідній частині 12-палої кишки або стриктуру. Для візуалізації нисхідної частини 12-палої кишки об'єм контрастної речовини не повинен перевищувати 0,5-1 л/гол. у лошат раннього віку і 1-2 л – у однорічних лошат. Передозування контрастної речовини погіршить якість знімку і порушить інтерпретацію результатів.

УЗД черевної порожнини

УЗД, як і парацентез застосовується при підозрі на перфорацію шлунку або кишки. Також цей метод дозволяє виявити розширення шлунку або петлі кишечника рідким вмістом, дає змогу встановити наявність вільної рідини в черевній порожнині.

Парацентез

У пробах перитонеальної рідини при перфорації спостерігається підвищений рівень білку і клітин запалення. Слід пам'ятати, що згустки фібрину часто зв'язують клітини перитонеальної рідини, впливаючи на результати дослідження проб.

Лікування

Схеми лікування виразкової хвороби у людей були успішно адаптовані для лошат. Ключовим моментом

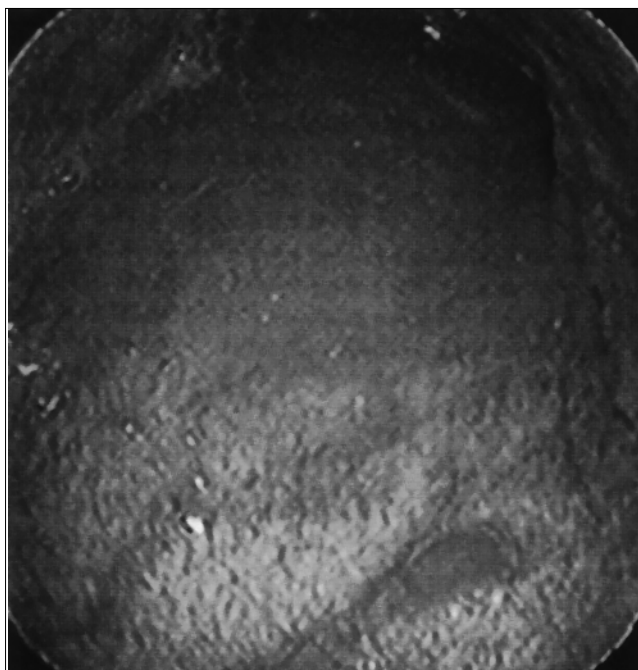


Рис. 8а. Нормальна слизова 12-палої кишки у лошати. Поверхня гладенька, рожевого кольору, злегка матова.



Рис. 8б. Ендоскопічне зображення 12-палої кишки у лошати віком 3 місяці з симптомами лихоманки, пригнічення і діареї. Слизова почервоніла, поверхня нерівномірна.

терапії є своєчасне виявлення існуючого ураження або його передумов. З одного боку, виразки у лошат можуть загоюватись спонтанно [42], з іншого – клінічні ознаки у пацієнтів з'являються коли виразка вже досить за давня, розвинулись ускладнення. Отже, коли у лошати спостерігаються ознаки бруксизму, слинотечі і періодичні коліки, слід підозрювати серйозний

виразковий процес і негайно проводити діагностичні і лікувальні заходи.

Мета №1 – пригнічення секреції кислоти і зниження кислотності. Для цього використовують антагоністи гістамінових рецепторів типу 2 (H₂-блокатори) [33, 36, 51]; інгібітори протонної помпи (омепразол) [2, 6, 20] і антацидні засоби [33] (табл. 1).



Рис. 9. Дистальна частина стравоходу у 6-місячного лошати із зниженням апетиту і періодичним абдомінальним дискомфортом. Слизова стравоходу вкрита розсіяними виразками і ерозіями.

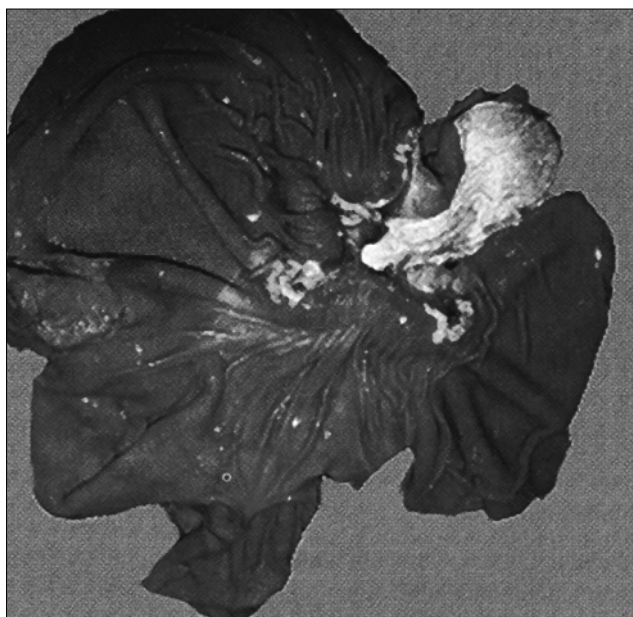


Рис. 10. На розтині: шлунок 5-місячного лошати з прижиттєвими ознаками гіперсалівації і періодичних колік. У лошати виявлено набутий мегаезофагус, слизова шлунку вкрита виразками, потовщена, набуту стриктуру 12-палої кишки.

Завдяки своїй високій ефективності і доступності циметидин і ранітидин вже давно стали найпопулярнішими H₂-блокаторами у лікуванні коней.

Ранітидин вважається більше вивченим, ніж циметидин, йому приписується більша активність щодо корекції кислотності шлунку і загоювання виразок. Більшість авторів у своїх клінічних звітах надають перевагу ранітидину [15, 23].

Кожен кінь, а тим більше лоша, індивідуально реагує на H₂-блокатори, що відображає варіабельність і низьку біодоступність оральних H₂-блокаторів у коней [13, 33, 50]. На прикладі разового прийому ранітидину можна простежити дозозалежну дію препарату: так, при введенні 6,6 мг/кг per os деякі пацієнти демонстрували виразне підвищення pH (до 6,0) на строк більше 6 год., інші – лише на короткий час при підвищенні pH до 3,0. Якщо препарат задавали в дозі 4,4 мг/кг, ефект був вкрай низьким, або взагалі відсутнім. Отже, для досягнення успіху у лікуванні лошат з ВХШД потрібні високі дози препарату, що обумовлює значні витрати. Проте, застосування ранітидину у низьких дозах взагалі не дасть очікуваного ефекту, отже кошти будуть витрачені абсолютно не раціонально. Більше того, за низьких доз H₂-блокаторів, навіть якщо клінічні ознаки зникають, виразковий процес не лише не елімінується, але й розвивається далі.

Омепразол (Prilosec, Losec, Gastrogard) – потужний супресор кислотності шлунку. На відміну від H₂-блокаторів, які конкурентно зв'язуються з гістаміновими рецепторами, омепразол інактивує "протонні помпи" парієтальних клітин (H⁺, K⁺-АТФ-ази), які виділяють іони водню в порожнину шлунку [57]. Висока ефективність омепразолу в зниженні кислотності шлунку і оптимізації процесу загоювання доведена багатьма дослідниками [2, 6, 20, 31].

Існують дві форми випуску омепразолу, придатні для лошат – капсули в оболонці або паста (Gastrogard, Merial) [24, 43].

Як і у випадку з H₂-блокаторами, ефект омепразолу дозозалежний [52].

Антацидики – нейтралізують соляну кислоту, яка вже секретована в порожнину шлунку. Інтенсивність і тривалість дії антацидних засобів залежить від дози і часу випорожнення шлунку. Наприклад, при випоюванні 180 мл препарату Maalox (Rhone Pulenc Rorer Pharmaceuticals), що відповідає 7,2 г магнію гідроксиду і 8,1 алюмінію гідроксиду, підвищення pH до 4,0 і вище трималось лише протягом 30-45 хв. [33]. В іншому дослідженні виявили, що препарат Maalox TC (15 г магнію гідроксиду і 30 г алюмінію гідроксиду) забезпечував підвищення pH до 2 год. і довше [11]. Отже, антацидні препарати потрібно задавати не рідше, ніж через кожні 2-4 год. Таку кратність досить важко реалізувати, до того ж вартість даного курсу лікування буде високою. Слід зазначити, що сполуки алюмінію можуть захищати



Рис. 11. Ендоскопічне зображення шлунку у 3-місячної лошати з втратою ваги, пригніченням, відсутністю апетиту і лейкоцитозом. При введенні ендоскопа виникли труднощі, так як шлунок займав неприродне положення. Відзначалося скорочення шлунку навколо великої фіброзної маси в області малої кривизни і кардії. На розтині тварини після еутаназії виявлено великий рубець в ділянці виразки беззалозистої слизової вздовж малої кривизни.

слизову оболонку і не впливаючи на pH шлункового вмісту [22, 54]. Очевидно, така активність сполук алюмінію реалізується через взаємодію з простагландінами, оксидом азоту і аферентними нейронами підслизової.

Механізм дії іншого антацидика – сукральфату (Carafate, Marion Merrill Dow Laboratories), до складу якого входять сахарози октасульфат і алюміній гідроксид, полягає у зв'язуванні з ураженою залозистою слизовою і стимуляції загоювання виразки наступним чином:

- інгібіція пепсину;
- стимуляція формування слизово-бікарбонатного бар'єру;
- стимуляція місцевого кровотоку і простагландинів;
- зв'язування і локальне накопичення епідермального фактора росту [25].

Сукральфат призначають лошатам з виразками залозистої слизової шлунку або 12-палої кишки. Якщо локалізація виразок не встановлена ендоскопічно, препарат доцільно задавати в комбінації з H₂-блокаторами.

Для доповнення основного лікування доцільно проводити стимуляцію моторики шлунку. При ВХШД

евакуація шлункового вмісту утруднена внаслідок запалення антруму, пілорусу або 12-палої кишки. У хворих лоша́т відзначається зниження тону́су сфінктера стравоходу, що призводить до шлунково-стравохідного рефлюксу. Нормальне виведення шлункового вмісту сприяє евакуації кислоти і всмоктуванню діючих речовин лікарських засобів в тонкому кишечнику. Недостатня ефективність пероральних антацидних засобів пояснюється порушенням евакуації шлункового вмісту. Препаратом вибору може бути холінергічний агоніст бетанехол, який з успіхом застосовується в гуманній медицині як стимулятор тону́су сфінктера стравоходу [47, 48]. В нашому госпіталі коней, ми розпочинали лікування з парентерального введення Н2-блокаторів і бетанехолу. Коли клінічні ознаки зникали і/або дані ендоскопії покращувалися, переходили на пероральний прийом препаратів.

Протимікробна терапія вважається обов'язковим компонентом лікування ВХШД у людини, як правило, в комбінації з омепразолом і препаратами вісмута. У практиці лікування коней це питання залишається дискусійним, так як роль *Helicobacter pylori* та інших мікроорганізмів в патогенезі ВХШД не доведена.

Профілактика

Для ефективної профілактики ВХШД у лоша́т необхідно розпізнавати і вчасно контролювати ризики. Так, всі лоша́та народжені з розладами опорно-рухового апарату належать до групи ризику по ВХШД. У нашому госпіталі рутинно використовують Н2-блокатори і інші засоби зниження кислотності.

Будь-які патології при народженні, які впливають на нормальний акт ссання і споживання корму, створюють ризик для виникнення ВХШД.

Рациональна доза і шлях введення Н2-блокаторів залежать від ступеню захворювання, здатності до перорального споживання лікарських засобів і ссання.

У важких випадках ми призначаємо циметидин в дозі 6,6 мг/кг в/в кожні 6 год. Якщо ло́ша разом з кобилою транспортують на пле́мінну ферму, можна вводити ранітидин в дозі 20 мг/кг per os з інтервалом 8-12 год. В США, для профілактики ВХШД призначають омепразол у вигляді пасти в дозі 2 мг/кг 1 р./д. [3]. Слід зазначити, що вказані дози потребують корекції в кожному конкретному випадку.

На жаль, в деяких випадках своєчасно розпізнати можливі ризики не вдається, що робить профілактичні заходи несвоєчасними і неефективними.

Література

1. Acland, H.M., Gunson, D.E. and Gillette, D.M. (1983) Ulcerative duodenitis in foals. *Vet. Path.* 20, 653-661.
2. Andrews, F.M., Jenkins, C., Frazier, D. and Blackford, J. (1992) The effect of oral omeprazole on basal and pentagastrin-stimulated gastric secretion in young female horses. *Equine vet. J., Suppl.* 13, 80-83.
3. Andrews, F.M., Sifferman, R.L., Bernard, W., Hughes, F.E., Holste, J.E., Daurio, C.P., Alva, R. and Cox, J.L. (1999) Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. *Equine vet. J., Suppl.* 29, 77-80.
4. Baker, S.J. and Gerring, E.L. (1993a) Gastric pH monitoring in healthy, suckling pony foals. *Am. J. vet. Res.* 54, 959-964.
5. Baker, S.J. and Gerring, E.L. (1993b) Technique for prolonged, minimally invasive monitoring of intragastric pH in ponies. *Am. J. vet. Res.* 54, 1725-1734.
6. Baker, S.J. and Gerring, E.L. (1993c) Effects of single intravenously administered doses of omeprazole and ranitidine on intragastric pH and plasma gastrin-concentration in nonfed ponies. *Am. J. vet. Res.* 54, 2068-2074.
7. Becht, J.L. and Byars, T.D. (1986) Gastroduodenal ulcers in foals. *Equine vet. J.* 18, 307-313.
8. Campbell-Thompson, M.L. and Merritt, A.M. (1987) Effect of ranitidine on gastric acid secretion in young male horses. *Am. J. vet. Res.* 48, 1511-1515.
9. Campbell-Thompson, M.L. and Merritt, A.M. (1990) Basal and pentagastrin-stimulated gastric secretion in young horses. *Am. J. Physiol.* 259, R1259-R1266.
10. Campbell-Thompson, M.L., Brown, M.P., Slone, D.E. and Merritt, A.M. (1986) Gastroenterostomy for treatment of gastroduodenal ulcer disease in 14 foals. *J. Am. vet. med. Ass.* 188, 840-844.
11. Clark, C.K., Steible, C.K., Burrow, J.A. and Merritt, A.M. (1996) Effect of aluminum hydroxide/magnesium hydroxide antacid and bismuth subsalicylate on gastric pH in horses. *J. Am. vet. med. Ass.* 208, 1687-1691.
12. DeBacker, A., Haentjens, P. and Willems, G. (1985) Hydrochloric acid: A trigger of cell proliferation in the esophagus of dogs. *Digest. Dis. Sci.* 30, 884-890.
13. Duran, S.H. and Ravis, W.R. (1993) Comparative pharmacokinetics of H2 antagonists in horses. *Proc. Am. College vet. Int. Med. Forum* 1, 687-690.
14. Euler, A.R., Byrne, W.J., Meis, P.J., Leake, R.D. and Ament, M.E. (1979) Basal and pentagastrin-stimulated acid secretion in newborn infants. *Pediatr. Res.* 13, 36-37.
15. Furr, M.O. and Murray, M.J. (1989) Treatment of gastric ulcers in horses with histamine type 2 receptor antagonists. *Equine vet. J., Suppl.* 7, 77-79.
16. Furr, M.O., Murray, M.J. and Ferguson, D.C. (1992) The effects of stress on gastric ulceration, T3, T4, rT3, and cortisol in neonatal foals. *Equine vet. J.* 24, 37-40.
17. Glotzer, D.J. (1988) Stress ulcer control in critically ill patients. *J. Crit. Illness* 3, S59-S64.
18. Hojgaard, L., Mertz, N.A. and Rune, S.J. (1996) Peptic ulcer pathophysiology: acid, bicarbonate, and mucosal function. *Scand. J. Gastroenterol., Suppl.* 21, 10-15.
19. Jeffrey, S.C. (1996) Epidermal Growth Factor Receptor in Equine Gastric Stratified Squamous Mucosa: Effect of Progressive Ulceration on Receptor Density. Masters Thesis, Virginia Tech.