ISSN 1561-6274. Нефрология. 2001. Том 5. № 2.

© Б.Г.Лукичёв, И.Ю.Панина, 2001
УДК 616.61-008.64:616.63-008.6-08

Б.Г.Лукичёв, И.Ю.Панина

ВЫВЕДЕНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ ЧЕРЕЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

B.G.Lukichev, I.Yu.Panina

ELIMINATION OF UREMIC TOXINS VIA GASTRO-INTESTINAL TRACT

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: уремия, желудочно-кишечный тракт.

Key words: uremia, gastro-intestinal tract.

Возможности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в выведении из организма ряда уремических токсинов (УТ) при хронической почечной недостаточности (ХПН) доказаны давно [17, 37]. В течение многих лет обсуждаются различные способы, правильней сказать попытки, детоксикации организма, основанные на способности ЖКТ выводить УТ. Большинство из них имеют исторический интерес (промывания кишечника, использование внутрь оксикрахмала, оксицеллюлозы и пр.), поскольку эти методы не закрепились в клинической практике из-за невысокой эффективности. Ряд лечебных методик, основанных на принудительной диарее, не нашли широкого применения из-за плохой переносимости, возможности потенциальных осложнений и малой эффективности. По мнению E.A.Fridman [21], они представляют в настоящее время «смехотворный интерес».

В то же время реалии повседневной врачебной практики свидетельствуют о том, что в настоящее время лишь 10-20% нуждающихся могут получить поддерживающую терапию хроническим гемо- и перитонеальным диализом. Остальная часть больных обречены на смерть, причём общеизвестна тяжесть и длительность процесса умирания при уремии. Из этого положения следует, что актуальность разработки методов консервативного лечения ХПН, направленных на продление жизни пациентов и уменьшение их страданий, во время уремии в настоящее время нисколько не уменьшилась.

Возможность использования способности ЖКТ участвовать в экстраренальном выведении УТ постоянно подвергается дискуссии. С одной стороны, накоплено достаточное количество данных, прямо или косвенно подтверждающих факт увеличения выведения из организма УТ через ЖКТ при ХПН, например W.E.Mith и соавт. [25] считают, что величина экстраренального клиренса креатинина может достигнуть при ХПН 31% от ренального. П.Ф.Карпов [3] выявил прямую зависимость концентрации креатинина в фекальных массах от уровня креатининемии. С другой стороны, возможности современных методов, направленных на депурацию УТ через ЖКТ, весьма ограничены для достижения стойкого длительного клинического эффекта.

Идея отождествлять пищеварительный канал, как дислоцированный гипертрофированный нефрон, продолжает дискутироваться в литературе [17], т. е. кишечник рассматривается как гипертрофированный, перемещённый, но все же высокоэффективный нефрон. Эта теория основана на идентичной направленности потоков жидкости в нефроне и кишечнике, т. е. экскреция жидкости из крови в просвет кишечника в тонкой кишке и, наоборот, обратное всасывание жидкости из содержимого толстой кишки в кровь.

Подчёркивая важность экстраренального клиренса УТ через ЖКТ, V.Wiseman [39] назвал свою работу «Может ли кишечник заменить почку?». Неоднократно подчёркивалась значительная площадь кишечника (по мнению Г. Ульмера и соавт [16] около 200 $м^2$) и его способность к полунепроницаемости [32,36].

Различные отделы ЖКТ в разной степени способны экскретировать УТ. Способность слизистой оболочки желудка экскретировать УТ привлекала внимание нефрологов в разные годы. Установлено, что по мере прогрессирования ХПН концентрация мочевины в желудочном соке повышается [6]. Тот факт, что концентрация мочевины в желудочном соке ниже, чем в сыворотке крови, Е.С.Рысс и соавт. [11] объясняют не только механизмами экскреции, но и разложени-

ем мочевины под действием внутриклеточной уреазы. Этим обстоятельством объясняется наличие уринозного запаха (т. е. запаха аммиака) изо рта у уремических больных. По данным авторов, викарная, в плане выведения УТ, роль желудка отмечается на ранних стадиях ХПН и угнетается по мере её прогрессирования.

Установлена высокая проницаемость слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки для мочевины. Однако следует иметь в виду, что содержание УТ в этом отделе кишечника определяется не только их экскрецией из крови через слизистую оболочку, но и поступлением УТ с желчью и, возможно, с панкреатическим соком [34].

Следует отметить, что в современной литературе данных о концентрациях УТ в соках двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и желчи нами не обнаружено.

Наибольший интерес в плане участия в экстраренальном клиренсе УТ при ХПН вызывают физиологические особенности тонкой кишки. Известно, что кишечник — сложный орган, способный перемещать, всасывать и секретировать большие объёмы жидкости. По мнению М.Дж.Берридж [1], в течение суток в тонкую кишку из вышерасположенных отделов поступает около 10 л жидкости, по мере продвижения жидкости по кишечнику 7,5 л всасывается вместе с пищевыми веществами, большая часть из оставшихся 2,5 л всасывается в толстой кишке. Аналогичные данные по этому вопросу приводит В.С.Чадвик [18]. Регуляция транспортного тонуса, т. е. преобладание процессов всасывания или секреции, контролируется согласованным взаимодействием системы нейромедиаторов и гормонов. Известно, что у уремических больных изменен профиль кишечных гормонов [28]. От проксимальной части тощей кишки к ободочной кишке проницаемость слизистой оболочки постепенно уменьшается, что существенно влияет на скорость тока воды и растворённых в ней веществ, осуществляемом осмотическим градиентом [18]. Анализируя роль тонкой кишки в метаболизме УТ, представляется целесообразным привести работу I.Jones и P.Burnett [24], которая, по нашему мнению, не утратила актуальности. Авторы использовали креатинин, меченный по углероду (^{14}C), и доказали всасывание и его, и продуктов деградации креатинина из толстой кишки в кровь. Это позволило сформировать концепцию, согласно которой УТ экскретируются в просвет ЖКТ в тонкой кишке, а в последующих отделах происходит их частичная реадсорбция и деградация под воздействием микробной флоры до промежуточных метаболитов, которые, в свою очередь, частично реадсорбируются, частично выводятся. По данным M.L.Simenhoff и соавт. [34], у больных с уремией в двенадцатиперстной и тощей кишке значительно увеличивается число анаэробных и аэробных микроорганизмов. По данным П.Ф.Карпова [2, 4], патогенная микрофлора колонизирует отделы тонкой кишки с нарушением её микроэкологических ниш. O.Simon и H.Bergner [35] с помощью внутривенного введения мочевины, меченной по ^{14}C, установили, что максимальная по сравнению с желудком и другими отделами кишечника секреция мочевины происходит в проксимальной части тонкой кишки. Экспериментально установлено, что у собак у уремией увеличивается концентрация УТ в смывах со слизистой оболочки толстой кишки, но эта концентрация достоверно ниже, чем в смывах со слизистой оболочки верхних отделов тонкой кишки [15].

Обращает на себя внимание быстрота адаптивной реакции организма собак — уже через 48 ч после билатеральной нефрэктомии концентрация УТ крови составила 0,66±0,03 ммоль/л, а в содержимом проксимальной трети тонкой кишки достигает 0,56±0,04 ммоль/л ($p<0,001$).

Характерно, что при экспериментальной уремии, вызванной с помощью вышеназванной методики, концентрация УТ в толстой кишке достоверно ниже, чем в тонкой. Полученные данные подтверждают наличие факта своеобразной рециркуляции УТ в организме: максимальная экскреция токсинов из крови в просвет ЖКТ наблюдается в проксимальном отделе тощей кишки, затем в нижерасположенных её отделах экскреция снижается и на уровне толстой кишки преобладают процессы обратного всасывания УТ из её просвета в кровь.

K.Odaka и S.Takahashi использовали сорбент АСТ-120 у крыс, подвергнутых билатеральной нефрэктомии в объёме 4/5 величины каждой почки. Авторы доказали, что пероральный приём названного сорбента замедляет прогрессирование гломерулосклероза. [29].

Однако нельзя слепо переносить данные, полученные на анефричных животных в условия человеческого организма, т. е. без учёта особенностей пищеварения у различных видов теплокровных.

Проведенные нами исследования процессов экскреции УТ в тощей кишке у больных с ХПН [7, 14] подтвердили экспериментально полученные данные о наличии высоких концентраций УТ в проксимальной части тонкой кишки при уремии. Выявлена высокая степень прямой корреляционной зависимости между концентрациями УТ в кишечном соке и их содержанием в плазме крови. Установлен факт отсутствия корреляционной зависимости между концентрациями среднемолекулярных олигопептидов в сыворотке крови и кишечном соке, что объясняется

наличием в нём большого количества гормонов, имеющих молекулярную массу, сопоставимую с олигопептидами. Обнаружено наличие двух типов экскреции УТ, когда при одинаковой креатининемии разница в его концентрации в кишечном соке достигает 33%. Высокий уровень экскреции УТ сочетается с высокой степенью дисперсии клеточной популяции энтероцитов и эндотелия сосудов подслизистого слоя по активности щелочной и кислой фосфатаз [14]. Характерно, что результаты применения энтеросорбентов СКН у этой категории пациентов значительно лучше, чем у больных с низкой экскрецией. Установлено, что вышеуказанная зависимость между концентрациями УТ в сыворотке крови и кишечном соке отсутствует у пациентов с ХПН IIIБ ст., что можно объяснить утратой гистогематическим барьером на уровне тонкой кишки способности адекватно эскретировать УТ.

Достаточно подробно изучена роль толстой кишки в экскреции УТ при уремии.

Расчётным путём установлено, что при ХПН за сутки в толстой кишке может быть разложено до 16-17 г мочевины, в то время как у здоровых людей этот показатель составляет 2,4-7,8 г [23, 38]. По мнению J.A.Gibson и соавт. [22], у человека приблизительно 25% мочевины, экскретированной из крови в тонкую кишку, попадает в толстую кишку. Остальная часть мочевины разлагается до аммиака и всасывается обратно в кровь.

Хорошо известно, что последним этапом пищеварения является разложение клетчатки под действием кишечной флоры, при этом достаточно значимое количество аммонийных соединений реадсорбируется в кровь и участвуют в синтезе мочевины в печени.

В некоторых работах последних лет, касающихся роли ЖКТ в внепочечном очищении организма при уремии, фигурирует термин энтерогепатическая циркуляция мочевинного азота (азота мочевины) [9]. Нам представляется целесообразным не ограничиваться только вышеописанным процессом, а иметь в виду то обстоятельство, что ряд других уремических токсинов реадсорбируются в кровь через гистогематический барьер толстой кишки и участвуют в последующем метаболизме.

Представленное положение подтверждается данными J.Jones и соавт. [24], которые с помощью изотопной метки по ^{14}C предположили наличие реадсорбции продуктов метаболизма УТ из просвета кишечника в кровь и доказали разложение креатинина посредством микробной флоры в толстой кишке до метилгуанидина, метиламина, саркозина и пр. Следует отметить, что многие авторы, интересовавшиеся данным явлением a priori, без соответствующих биохимических доказательств объясняли процесс реадсорбции УТ следующим образом: разложение УТ микробной флорой толстой кишки до производных с последующим их всасыванием в кровь. Целенаправленный поиск литературных данных о конкретных механизмах данного процесса не увенчался успехом, поскольку даже в тех работах [24], где обсуждаются химические превращения, их трактовка носит умозрительный характер.

Следует иметь в виду, что использование в качестве модели экстраренального клиренса ЖКТ различных животных даёт весьма приблизительные результаты, поскольку особенности физиологии пищеварения каждого вида млекопитающих колеблются в весьма широких пределах. В этой связи наименее подходящим видом подопытных животных представляются крысы, так как у них в норме выявлена экскреция мочевины из крови через слепую кишку, чего не наблюдается у человека.

О высокой уреазной активности флоры толстой кишки свидетельствует тот факт, что только 5% от введенной в просвет толстой кишки при колоноскопии количества мочевины выделяется с фекальными массами [27]. В данном случае следует учесть тот факт, что проницаемость слизистой оболочки толстой кишки для мочевины минимальна [39].

В последующие годы произведена попытка изучения микробной заселённости различных отделов толстой и тонкой кишки [2-4]. Однако исследование выполнено на посмертном материале, что не в полной мере отражает сущность происходящих в организме явлений. Не выявили специфических изменений качественного и видового состава микрофлоры Е.С.Рысс и М.Б.Лутошкин [10], которые использовали стандартную методику исследования кала на дисбактериоз у пациентов с ХПН. По данным этих авторов, дисбактериоз развивается у пациентов с сохранённой функцией почек, а его частота нарастает по мере ухудшения функции почек при их паренхиматозном поражении. Авторы называют любопытным тот факт, что у пациентов с аномалиями почек нарастание ХПН не сказывается на частоте встречаемости дисбактериоза, тем не менее при ХПН III ст. у данной категории больных частота дисбактериоза составляет 75%. К сожалению, авторами не предприняты исследования, позволяющие вскрыть причину дисбактериоза, а ссылки на работу П.Ф.Карпова [4] не проясняют вопрос о патогенезе дисбактериоза при ХПН и, особенно, при паренхиматозных заболеваниях почек с сохранённой функцией.

Таким образом, можно констатировать, что изменения метаболизма азотистых оснований

под действием микробной флоры ЖКТ и свойства микробной флоры при ХПН остаются неизученными до настоящего времени.

Представляется целесообразным описать ряд попыток использования способности ЖКТ экскретировать из крови в просвет УТ с целью терапии ХПН.

Прошло достаточное время со времен попыток T.Young и соавт. [40-41] проводить кишечный диализ путём гиперосмотической принудительной диареи с замещением потери жидкости полиионным изотоническим раствором. Побудительным мотивом к созданию этого метода послужил факт обнаружения в фекальных массах пациентов с холерной диареей значительного количества азотистых оснований. Клиренс мочевины при использовании метода принудительной диареи составил 27,8 мл/мин, а клиренс креатинина — 7,4 мл/мин, таким образом, по мнению авторов, удавалось вывести из организма за сеанс около 4,9 мг небелкового азота, в котором 3,37 мг составил азот мочевины. T.Young и соавт. установили пропорциональность выведения азота его исходной концентрации в крови. Следует отметить, что группа T.Young применяла обсуждаемую методику у уремических пациентов с клиренсом креатинина 2-10 мл/мин на протяжении 2 лет, при этом сеансы принудительной диареи чередовались раз в неделю, причём длительность сеанса составляла 3-7 ч. Авторы настаивают на хорошей переносимости процедуры и значимом симптоматическом улучшении. В группе из 17 больных они проводили лечение амбулаторно в режиме 3 раза в неделю по 3 ч, в среднем, 6,8 мес с последующим переводом на гемо- или перитонеальный диализ. Ретроспективно обобщая опыт применения осмотической диареи для лечения уремии, E.A.Fridman [21] считает, что несмотря на заманчивость идеи выведения УТ путём осмотической диареи, перспективы её клинического применения ничтожны.

Накопился определённый опыт применения различных вариантов кишечного диализа, однако широкого распространения метод не получил прежде всего из-за тяжести и плохой переносимости процедуры, явно не соответствующей незначительной её эффективности.

Попытки применения тонкокишечного диализа с помощью двухходового зонда [12] также вызывают определённые сомнения в плане эффективности, сложности исполнения и тяжести процедуры (зондирование тощей кишки), несомненной потери нутриентов при длительном применении.

Более 30 лет назад T.M.Chang [20] сформулировал свою теорию искусственных клеток. Предполагалось в качестве мембранной оболочки «клетки» использовать полимерные материалы, способные пропускать через себя определённые типы веществ. Например, обсуждалось сочетание такого поверхностно-объёмного соотношения, как 2,5 м^2 поверхности мембраны в 10 мл капсул диаметром от 2 до 5 мм каждая. Следует отметить, что применение микрокапсул предполагалось при различных заболеваниях: замене энзимов при их генетическом дефиците, живых гепатоцитов для коррекции гипербилирубинемии, размещение внутри капсул микробной культуры (Ekwinia herbicola), способной превращать аммиак, пируват и фенол в тирозин, теоретически обеспечивая коррекцию печеночной недостаточности. Для лечения уремического состояния предполагалось создание композиций из сорбентов и энзимов. Реально существовал препарат, включающий в себя уреазу (разлагает мочевину до аммиака) и фосфат циркония (поглощает аммиак).

В 1978 г. K.Setala [33] опубликовал статью, в которой обсуждались вопросы использования для удаления азотистых метаболитов у уремических больных через ЖКТ путём применения ферментов апатогенных почвенных бактерий, способных конвертировать мочевину, креатинин, производные гуанидина и другие азотистые соединения в аминокислоты. В основу работы автор положил известную особенность пищеварения жвачных животных, которые могут существовать, не имея в рационе белковых продуктов. Это достигается за счёт способности флоры ЖКТ, в частности рубца, использовать мочевину и соли аммиака для синтеза аминокислот. Высказывалось предположение, что аналогичные процессы в ЖКТ могут быть не только у животных, имеющих рубец. К сожалению, клинические наблюдения за 10 волонтёрами и 10 больными с ХПН со снижением показателей азотемии на фоне приёма энзимов бактерий не получили дальнейшего развития. Хотя данных о непереносимости этой терапии не было опубликовано.

В современной литературе достаточно широко освещены вопросы использования для коррекции ХПН энтеросорбции, т. е. применения внутрь энтеросорбентов. Показана высокая эффективность отечественных сорбентов СКН по отношению к прочим аналогам [8].

К сожалению, в силу независящих от медицинской науки геополитических причин, в России практически прервалось исключительно перспективное направление консервативной терапии ХПН путём использования энтеросорбции с высокоэффективными углями марки СКН (производство бывшей УССР).

В многочисленных публикациях [7, 13, 19] подтверждено не только улучшение субъективного статуса пациентов, но и значимое увеличение срока их реальной жизни. Достижение вышеопи-

санного эффекта энтеросорбции стало возможным только в результате использования сорбентов СКН с увеличенными на несколько порядков физико-химическими характеристиками по отношению к ряду УТ. Более того, была доказана способность углей к каталитической активности по отношению к креатинину [5], т. е. способность угля разлагать на своей поверхности креатинин до его производных с последующей их сорбцией в порах иного порядка, чем те, которые уже заняты креатинином. Механизм энтеросорбции сводится в основном к фиксации на развитой поверхности угля УТ в тонкой кишке, что исключает возможность их реадсорбции в кровь в толстой кишке.

Следует отметить ещё одну особенность применения энтеросорбентов при ХПН, дело в том, что при пассаже через желудок и двенадцатиперстную кишку энтеросорбенты СКН утрачивают от 50 до 75% сорбционной ёмкости за счёт сорбции нутриентов. Учитывая отсутствие марок угля, имеющих покрытие, гарантированно растворяющееся в соке тощей кишки, в практической работе следует рекомендовать приём энтеросорбентов натощак спустя 1,5-2 ч после приёма пищи. Необходим раздельный приём энтеросорбентов и медикаментозных препаратов для исключения сорбции последних.

В 1984 г. Г.Д.Шостка и соавт. [19] показали, что действие энтеросорбции может быть неоднозначно у разных пациентов, хотя в большинстве случаев достигается положительный результат. В 1992 г. из клиники С.И.Рябова вышла работа, обобщающая 10-летний опыт применения энтеросорбции для лечения ХПН. Было показано, что применение энтеросорбентов СКН приводит к достоверному увеличению актуариальной выживаемости у больных с ХПН IIА-IIБ ст. и значительно редуцирует выраженность клинических проявлений уремической интоксикации у пациентов с терминальной уремией [7]. В 1996 г. вышеприведенные результаты были подтверждены Е.С.Рыссом и соавт. [13] на основании результатов лечения пациентов с ХПН в городской больнице № 1 г. Вологды.

Несмотря на прекращение широкого использования энтеросорбции в России, мировой опыт последних лет показал, что применение энтеросорбции остаётся весьма перспективным.

A.Owada и соавт. [30] наблюдали действие энтеросорбента АСТ-120 у 13 больных с ХПН (уровень креатининемии от 1,8 до 8,2 мг/л). В начале исследования в течение 5-24 мес пациенты получали малобелковую диету, затем в течение 5-13 мес малобелковая диета сочеталась с приёмом сорбента АСТ-120 в дозе 3-6 г в день. У 9 пациентов зарегистрировано достоверное снижение креатинина в сыворотке крови, а у 4 больных уровень креатининемии остался прежним. Эти обстоятельства позволили авторам сделать вывод о том, что сорбенты АСТ-120 поглощают из крови УТ, вызывающие прогрессирование ХПН. В следующей публикации A.Owada и T.Shiigai [31] провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование по влиянию сорбента АСТ-120 на прогрессирование ХПН. Авторы наблюдали 26 пациентов с уровнем креатининемии 3,0-8,6 мг/л. Сравнивали темпы прогрессирования ХПН по индексу обратной креатининемии в обеих группах. Вначале обе выборки пациентов получали малобелковую диету (0,6 г/сут) в течение 6-12 мес, затем одна из групп продолжала лечение малобелковой диетой, а вторая, кроме малобелковой диеты, получала сорбент АСТ-120 в дозе 3-6 г/сут. Этот этап наблюдения продолжался от 12 до 24 мес. Достоверно выявлено замедление темпов прогрессирования ХПН в группе больных, получающих малобелковую диету и сорбент АСТ-120 по сравнению с группой больных, получающих только малобелковую диету. Более того, авторы зарегистрировали достоверное снижение на фоне применения сорбента АСТ-120 концентраций в крови и моче индоксилсульфата, который, по их мнению, является УТ.

Определённый интерес вызвали публикации, касающиеся способности лактулозы ингибировать энтеропечёночную циркуляцию мочевины и снижать синтез аммония. Особенно активно применение этого препарата, представляющего собой углевод, получаемый из молочного сахара, было распространено у больных с печёночной недостаточностью. Предпосылками для применения лактулозы при ХПН явилась способность препарата в определённой мере увеличивать внепочечное выделение азота. Прямым следствием приёма препарата является его слабительное действие с увеличением массы стула. Однако ретроспективно следует признать, что клинически значимые результаты при использовании этого препарата достигнуты лишь при ранних стадиях ХПН на короткий период [26].

В заключение следует заметить, что литературные данные о возможностях экскреции уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт обнадёживают в плане использования этой особенности организма для депурации от уремических токсинов. Однако в настоящее время не имеется по настоящему действенного способа добиться клинически значимого удаления уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берридж М.Дж. Общий обзор механизмов регуляции эпителиального транспорта жидкости в кишечнике // Физио-

логия и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Дж.М.Полак, С.М.Блум, Н.А.Райт, А.Г.Батлер.—М.: Мир, 1989.—С. 273.

2. Бобров В.А., Карпов П.Ф. Микроэкологические нарушения в кишечнике у больных с хронической почечной недостаточностью и синдромом артериальной гипертензии // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С. 41–43.

3. Карпов П.Ф. Комплексная оценка состояния желудочно-кишечного тракта при хронической почечной недостаточности // Урол. и нефрол.-1991.-№ 4.-С. 50-55.

4. Карпов П.Ф. Нарушение кишечных механизмов у больных хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.-1992.-Т. 64.-№ 6.-С. 73-77.

5.Картель Н.Т., Клименко Л.А. Ионообменные центры синтетических азотосодержащих углеродных сорбентов // Украинск. хим. журн.—1985.—Т. 51.—С. 928–933.

6. Лужис А.Р. Почки и желудочно-кишечный тракт // Семиотика и диагностика болезней почек / С.И.Рябов.—Л.: Медицина, 1974.—С. 75–92.

7. Лукичёв Б.Г., Шостка Г.Д., Стрелко В.В. и др. 10-летний опыт применения энтеросорбции для лечения хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 8.—С. 52–56.

8. Николаев В.Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике.—Киев: Наук. думка, 1984.—359 с.

9. Родоман В.Е., Максимов В.И. Внепочечное очищение организма от азотистых шлаков при урологических заболеваниях, сопровождающихся хронической почечной недостаточностью // Урология.—1999.—№ 6.—С. 51–54.

10. Рысс Е.С., Лутошкин М.Б. Изменения толстой кишки у больного с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 6.—С. 33–37.

11. Рысс Е.С., Рябов С.И., Лутошкин М.Б. Особенности экскреторной функции желудка при хроническом гломерулонефрите (обзор литературы и собственные данные) // Тер. арх.—1988.—№ 2.—С. 148–152.

12. Рысс Е.С., Рябов С.И., Лутошкин М.Б. Опыт клинического применения кишечного диализа при хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1993.—Т. 65, № 12.—С. 61–64.

13. Рысс Е.С., Рябов С.И., Лутошкин М.Б. Сравнительная оценка эффективности клинического использования сорбентов типа СКН-4М, СКТ-6А и полифепана при лечении больных с хронической почечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование) // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 8.мС. 39–43.

14. Рябов С.И., Лукичёв Б.Г., Панина И.Ю. и др. Структурно-метаболические особенности уремической гастроэнтеропатии // Клин. мед.—1996.—Т. 74, № 5.—С. 43–47.

15. Рябов С.И., Цюра В.И., Лукичёв Б.Г. и др. Энтеросорбция при экспериментальной почечной недостаточности // Урол. и нефрол.–1990.–№ 6.–С. 27–33.

16. Ульмер Г., Брюк К., Вальдек Ф., и др. Физиология человека: Пер. с англ.—М.: Мир, 1986.—Т. 4.—С. 109–145.

17. Фридман Е.А., Зейг С. Возможности лечения уремии сорбентами // В кн. К.Джиордано. Сорбенты и их клиническое применение.—Киев: Вища школа, 1989.—С. 210–226.

18. Чадвик В.С. Секреторная функция тонкой кишки при различных заболеваниях // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Дж.М.Полак, С.М.Блум, Н.А.Райт, А.Г.Блатлер.—М.: Мир, 1989.—С. 329.

19. Шостка Г.Д., Рябов С.И., Лукичёв Б.Г. и др. Пероральные сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С. 58–63.

20. Chang TMS. Semipermeable microcapsule // Science.—1964.—Vol. 146.—P. 524–527.

21. Fridman E.A. Bowel as a kidney substitute in renal failure // Am. J. Kidney Dis.—1996.—Vol. 28, № 6.—P. 943–950.

22. Gibson J., Park N., Sladen G., Dawson A. The role of the colon in urea metabolism in man // Clin. Mol. Med.—1976.—Vol. 50.—P. 51–59.

23. Jones J., Craigic A., Tavill A. et al. Urea kinetics and the direct measuremant of the awaitic rate of albumin utilizing C carbonate // Clin. Sci.—1968.—Vol. 35.—P. 553–564.

24.Jones J., Burnett P. Creatinine metabolism and toxicity // Kidney Int.—1975.—Vol. 7, № 2.—P. 294–298.

25. Mith W.E., Collier V.U., Walser V. A Creatinine metabolism in chronic renal failure // Clin. Sci.—1980.—Vol. 58.—P. 327–335.

26. Miyazaki M., Aoyagi K., Toio S. Lactulose therapy for chronic renal failure (ref.) // Jap. J. Nephrol.—1984.—Vol. 26, № 8.—P. 1091–1097.

27. Moran B., Persand C., Jaskson A. Urea adsorption by the functioning human colon // Proc. Nutr. Soc.—1989.—Vol. 48, № 2.—P. 117.

28. Moran B.,Karren S., Jackson A. The movement of intact urea across the mucosa of the defunctioned human colon // Proc. Nutr. Soc.—1990.—Vol. 49, № 3.—P. 49.

29. Okada K., Takahashi S. Correction by oral adsorbent of abnormal digestive tract milieu in rats with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10.—P. 671–676.

30. Owada A., Nakao M., Koike J. et al. Effects of oral adsorbent AST-120 on the progression of chronic renal failure: A randomized controlled study // Kidney Int.—1997.—Vol. 52, Suppl. 63.—P. S188–S190.

31. Owada A., Shiigai T. Effect of oral adsorbent AST-120 concurrent with a low-protein diet on the progression of chronic renal failure // Am. J. Nephrol.—1996.—Vol. 16.—P. 124–127.

32. Phillips S. The gut is a membrane, is a vasculae, is a gut // Gut.—1987.—Vol. 28, № 6.—P. 650–652.

33. Setala K. Bacterial enzymes in uremia management // Kidney Int.—1978, Suppl. 8.—P. S194–S202.

34. Simenhoff M., Saukkonen J., Burke J. et al. Amine metabolism and the small bowel in uremia // Lancet.—1976.—Vol. 12.—P. 818–821.

35. Simon O., Bergner H. Measurements on the secretion of nitrogenous compounds into the gastrointesttinal tract in pigs // Wiss Z. WPU. Rostok. N-Reine.—1977.—Bd. 36, № 10.—S. 69.

36. Sinclair A., Griffin D., Voreis G. et al. Sorbent binding of urea and creatinine in a Roux-X intestinal segment 33 // Clin. Nephrol.—1979.—Vol. 11, № 2.—P. 97–104.

37. Sparcs R.S. Gastrosorbents in the therapy of uremia; in fancy from initial coop dialysis // Kidney Int.—1975.—Vol. 2, № 7.—P. 373–396.

38. Walser M. Progression renal failure // Nephrology.—1988.—Vol. 2.—P. 1155–1181.

39. Wizemann V. Kann der Darm die Niere ersetren? // Med. Welt.—1979.—Bd. 30, № 23.—S. 881–882.

40. Young T., Lee S. Gastrointestinal dialysis in the therapy of uremia // Kidney Int.—1978.—Vol. 13, № 8.—P. 185–187.

41.Young T., Lee S., Tang C. Diarrhea therapy of uremia // Clin. Nephrol.—1979.—Vol. 11, № 2.—P. 86–91.

42. YoungT., Lee S., Phillips R. Intestinal nitrogen excretion during whole gut perfusion in chronic uremic patients // Clin. Med. Yung J.—1977.—Vol. 24.—P. 222-228.

Поступила в редакцию 21.02.2001 г.