

© Б.Г.Лукичев, В.В.Стрелко, 2015
УДК 611.018.4+616.71

Б.Г. Лукичев¹, В.В. Стрелко²

УТРАЧЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, Россия; ²Институт сорбции и проблем экологии Национальной академии наук, Украина

B.G. Lukichev¹, V.V. Strelko²

LOST PROSPECTS

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia; ²Institute of sorption and problems of ecology of the National Academy of Sciences of Ukraine

РЕФЕРАТ

В статье, предшествующей публикации работы G.Schulman, R.Vanholder, T.Niwa, приводятся полученные в 80–90-х годах прошлого столетия сведения о применении сорбентов СКН, произведённых в СССР для лечения пациентов с ХБП посредством энтеросорбции. Приводятся результаты исследований концентрации уремических токсинов в различных отделах ЖКТ у животных с уреимией и пациентов с ХБП. Установлена потеря сорбционной ёмкости углей при их пассаже через желудок. Обосновывается применение термина энтеросорбция, так как доказана максимальная концентрация уремических токсинов при уремии именно в тонком кишечнике. Выражаются сожаления о том, что публикации отечественных авторов остались незамеченными, что затормозило прогресс развития метода. Предлагаются к обсуждению пути модификации применения уже имеющихся сорбентов.

Ключевые слова: AST-120, хроническая болезнь почек, гемодиализ, уремические токсины.

ABSTRACT

The article before release of G.Schulman, R.Vanholder, T.Niwa there are described data received in 1980-1990s of manufactured in USSR sorbents SKN usage for CKD patients therapy by enterosorption. Provided results of evaluation of uremic toxins concentration in different gastrointestinal tract departments in animals with experimental uremia and patients with CKD. Carbon sorption capacity loss under its transit through gaster is noticed. "Enterosorption" term is established because maximal concentration of uremic toxins at uremia particularly in small intestine. We regret that releases of domestic authors escaped observation which benighted method development progression. Provided for discussion ways of available sorbents administration modification.

Key words: AST-120, chronic kidney disease, hemodialysis, uremic toxin.

В двух номерах журнала «Нефрология» за 2014 год нами опубликованы статьи, касающиеся применения углеродных сорбентов в терапии пациентов с уреимией и влияния названной терапии на различные аспекты метаболизма при ХБП [1, 2]. В предлагаемом читателю номере журнала публикуется статья G. Schulman, R. Vanholder, T. Niwa [3], касающаяся успехов в продлении диализного периода течения ХБП за счёт применения пероральных сорбентов АСТ-120. Редколлегия журнала предложила нам написать краткое вступление, в котором освещались бы предшествующие этапы использования сорбентов для элиминации уремических токсинов и некоторых аспектов их применения, не отражённых в публикуемой работе.

Предложение редколлегии связано с тем, что в своё время нами была проведена определённая совместная научная работа по данной тематике.

Следует отметить, что современные публикации отражают значительный прогресс в развитии сорбционных методов терапии ХБП по сравнению с 80–90-ми годами теперь уже прошлого века, когда в СССР, а затем в странах СНГ широко проводились работы по изучению применения сорбционных материалов в медицине [4, 5]. Было создано несколько марок сорбентов медицинского назначения для гемо- и энтеросорбции, а также для наружного применения. Наиболее перспективным оказался сорбент Киевского НИИ общей и неорганической химии марки СКН, который превосходил остальные угли по сорбционной ёмкости, механической прочности и другим характеристикам. Повышенный интерес вызывало применение углей при ХБП

Лукичев Б.Г. 197022, Санкт-Петербург; ул. Л. Толстого, д. 17. Кафедра пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812)-234-01-65

внутри. Дискутировалось использование терминов: пероральные сорбенты, гастрсорбенты, интестинальные сорбенты, энтеросорбенты и пр., что было обусловлено неизученным механизмом их действия. В последующем было доказано, что наиболее патогенетически обоснованным является термин энтеросорбция, поскольку основная депурация уремических токсинов при уремии происходит в проксимальной трети тонкой кишки [6]. Наибольшее количество работ по применению сорбентов для лечения ХБП в тот период было выполнено с использованием именно угля СКН и достигнуты определенные положительные результаты [7–10].

Развал СССР на суверенные государства привёл к прекращению поставок углеродного сорбента СКН из Украины в РФ. Пациенты с ХБП, получавшие энтеросорбцию, были вынуждены прекратить приём угля. Исследовательские работы по изучению механизмов действия энтеросорбции и её эффективности при ХБП были свёрнуты.

Но прогресс остановить невозможно. Интерес к обсуждаемым проблемам возник в Японии, где было налажено производство угля АСТ-120. В настоящее время, как видно из статьи G. Schulman, R. Vanholder, T. Niwa [3], сотни пациентов с ХБП получают лечение с использованием угля АСТ-120 в Японии, Южной Корее, Китае, США и др. Несомненно будут создаваться новые, более совершенные формы углей.

Представляется, что некоторые из полученных нами ранее результатов изучения механизмов энтеросорбции при ХБП, изучения эффективности их применения у разных категорий пациентов сохраняют свою актуальность и сейчас. Тем более, что в многочисленных публикациях из различных медицинских центров подобных сведений не имеется. Например, нам удалось установить, что при инкубации сорбентов СКН в желудочном соке здорового человека в течение 60 мин сорбционная ёмкость угля по отношению к креатинину снижается на 75%. Эту особенность необходимо использовать при расчёте суточной дозы сорбента. Более того, данный факт является побудительным мотивом для разработки лекарственных форм, в которых энтеросорбент был бы защищён от соприкосновения с содержимым желудка до его поступления в тонкую кишку. Другой пример. Известно, что большинство больных с ХБП III–IV ст. получают антигипертензивные препараты и другие медикаменты. Нами установлено, что приём сорбентов на фоне отработанной антигипертензивной терапии вызывает ухудшение течения артериальной гипертензии, причём в ряде случаев достаточно выраженное.

В то же время, отсроченный во времени приём сорбентов и антигипертензивных препаратов не влияет на гипотензивный эффект.

В нашей совместной работе с физикохимиками, создателями сферического углеродного сорбента СКН [1] приведены сопоставления сорбционной ёмкости углей СКН с сорбентом АСТ-120. Преимущества сорбционных свойств угля СКН перед сорбентом АСТ-120 совершенно очевидны. Сорбционная ёмкость угля СКН в десятки раз превосходит таковую у АСТ-120, что с учётом вышеприведённых данных о потере сорбционной ёмкости углей в верхних отделах ЖКТ имеет принципиальное значение для эффективности лечения. Другими словами, если у угля с высокой сорбционной ёмкостью (в данном случае – СКН) при прохождении его через желудок теряется около $\frac{3}{4}$ сорбционной ёмкости, то оставшаяся её часть всё равно в значительной степени превосходит таковую у угля с меньшей сорбционной ёмкостью. Была доказана каталитическая способность углей СКН, в частности возможность распада молекул креатинина на поверхности угля до его составляющих с их последующей сорбцией. Этот феномен объяснялся наличием в структуре угля атомов азота [4].

Целесообразно подчеркнуть ещё одно достоинство угля СКН – полное отсутствие адгезии, что имеет огромное значение при длительном приёме больших доз угля. Это свойство достигнуто за счёт полной гидрофобности и высокой механической прочности сферических гранул СКН. Напротив, угли АСТ-120 не имеют таких физических свойств, они рыхлы и поэтому возможность образования каловых bezoаров и, соответственно, обстипации, а *priori* – весьма высока. Непонятно, почему частота и выраженность данных осложнений, обусловленных приёмом угля внутрь, не описывается в зарубежных литературных источниках.

За истекшие десятилетия после прекращения использования углей СКН в РФ в качестве энтеросорбентов для терапии ХБП в мире достигнуты огромные успехи в области аналитической химии. В частности, стал возможен мониторинг различных уремических токсинов, в частности сывороточной концентрации индоксил сульфата. Многочисленными исследованиями доказано снижение сывороточных концентраций данного токсина при использовании внутрь угля АСТ-120. Нам представляется, что именно этим механизмом обусловлено столь широкое применение угля АСТ-120 при ХБП при сравнительно скромном клиническом эффекте.

В доступной современной литературе не имеется данных о механизме действия сорбентов внутри желудочно-кишечного тракта. Ещё в 1990 г. нами

совместно с В.И. Цюрой [6] были опубликованы результаты опытов на собаках, подвергнутых билатеральной нефрэктомии. Было установлено, что максимальная концентрация креатинина, мочевины, среднемолекулярных олигопептидов выявляется в проксимальной трети тонкой кишки. Причём именно в этом участке желудочно-кишечного тракта прослеживается достоверная зависимость концентрации названных уремических токсинов в кишечном содержимом от таковой в крови. В средней и особенно в дистальной частях тонкой кишки концентрация уремических токсинов достоверно ниже по сравнению с проксимальной её третью. Концентрация уремических токсинов в толстой кишке у животных с экспериментальной уреимией существенно не отличалась от таковой у здоровых собак. По данным И.Ю. Паниной и соавт. [11], при исследовании концентрации уремических токсинов в полученном путем зондирования соке тощей кишки у пациентов с ХБП подтверждена вышеизложенная закономерность – наличие прямой взаимосвязи концентрации уремических токсинов в соке тощей кишки и крови.

Нам представляется целесообразным напомнить данные факты, которые могут расширить понимание патогенетических аспектов участия желудочно-кишечного тракта в экстрауремальном выведении уремических токсинов при ХБП, поскольку в последние годы в мировой нефрологической практике явно прослеживается тенденция к расширению применения перорального приёма сорбентов для лечения уремии. Рано или поздно возникнет интерес к изучению механизма действия сорбентов внутри желудочно-кишечного тракта, поиску путей повышения эффективности их применения. В этой связи могут представить интерес предварительные результаты нашей незавершенной работы по созданию защищённой лекарственной формы энтеросорбента с активным ядром из сорбента СКН, покрытым оболочкой, растворимой кишечным соком. Идея использования данной лекарственной формы проста – доставить сорбент в тонкую кишку с минимальной потерей сорбционной ёмкости при пассаже через предшествующие отделы ЖКТ. При успешной реализации задуманной работы предполагалось добиться усиления терапевтического эффекта за счёт уменьшения потери сорбционной ёмкости (!) угля, непосредственно сорбирующего уремические токсины из содержимого тонкой кишки при сохранении прежнего объёма суточной дозы. К сожалению, начатая работа осталась незавершенной в середине 90-х годов из-за прекращения производства угля СКН.

В заключение следует отметить замечательные успехи наших зарубежных коллег по применению сорбентов в терапии ХБП и выразить надежду на то, что результаты наших работ могут быть применены для дальнейшего прогресса в этой области.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лукичев Б.Г., Подгаецкая О.Ю., Карунная А.В., Румянцев А.Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. Нефрология 2014; 18(1):25-32 [Lukichyov B.G., Podgaetskaya O.Yu., Karunnaia A.V., Rumiantsev A.Sh. Indoksil sul'fat pri khronicheskoi' bolezni pochek. Nefrologiia 2014; 18(1):25-32]
2. Лукичев Б.Г., Стрелко В.В., Мосикян А.А., Трихлеб В.А. Современное состояние вопроса об использовании энтеросорбции при ХБП. Нефрология 2014; 18 (6). [Lukichyov B.G., Strelko V.V., Mosikian A.A., Trikhleb V.A. Sovremennoe sostoianie voprosa ob ispol'zovanii e'nterosorbtsii pri KHBP. Nefrologiia 2014; 18 (6)]
3. Schulman G., Vanholder R, Niwa T, R. AST-120 for the management of progression of chronic kidney disease Int J of Nephrol and Renovasc Disease 2014; 7: 49-56
4. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. Медицина, М., 1985: 288 [Lopuhin Yu.M., Molodenkov M.N. Gemosorbtsiia. Meditsina, M., 1985: 288]
5. Николаев В.Г., Стрелко В.В. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. Наукиев думка, К., 1984: 88 [Nicolae V.G., Strelko V.V. Metod gemokarboperfuzii v e'ksperimente i klinike. Naukova dumka, K., 1984: 88]
6. Рябов С.И., Цюра В.И., Лукичев Б.Г. и др. Энтеросорбция при экспериментальной почечной недостаточности. Урол и нефрол 1990; (6):44-49 [Riabov S.I., TCiura V.I., Lukichyov B.G. i dr. E'nterosorbtsiia pri e'ksperimental'noi' pochechnoi' nedostatochnosti. Urol i nefrol 1990; (6):44-49]
7. Шостка Г.Д., Рябов С.И., Лукичев Б.Г. и др. Пероральные сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности. Тер арх 1984; (7): 57-63 [Shostka G.D., Riabov S.I., Lukichyov B.G. i dr. Peroral'ny'e sorbenty' v terapii khronicheskoi' pochechnoi' nedostatochnosti. Ter arkh 1984; (7): 57-63]
8. Рысс Е.С., Лутошкин М.В. Влияние энтеросорбции на функциональную активность желудка и некоторые параметры азотистого обмена у больных с нефрогенными гастропатиями. Тер арх 1991; (7):112-116 [Ry'ss E.S., Lutoshkin M.V. Vliianie e'nterosorbtsii na funktsional'nyi aktivnost' zheludka i nekotory'e parametry' azotistogo obmena u bol'ny'kh s nefrogeny'mi gastropatiiami. Ter arkh 1991; (7):112-116]
9. Лукичев Б.Г., Шостка Г.Д., Стрелко В.В. и др. 10-ти летний опыт применения энтеросорбентов для лечения хронической почечной недостаточности. Тер арх 1992; (8): 52-57 [Lukichyov B.G., Shostka G.D., Strelko V.V. i dr. 10-ti letneyi' opyt primeneniia e'nterosorbentov dlia lecheniia khronicheskoi' pochechnoi' nedostatochnosti. Ter arkh 1992; (8): 52-57]
10. Лукичев Б.Г., Панина И.Ю. Выведение уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт. Нефрология 2001;(2):7-12 [Lukichyov B.G., Panina I.Yu. Vy'vedenie uremicheskikh toksinov cherez zheludochno-kishechnyi' trakt. Nefrologiia 2001;(2):7-12]
11. Лукичев Б.Г., Панина И.Ю. Прогнозирование эффективности энтеросорбции при хронической почечной недостаточности. Нефрология 2005; 9(1): 89-95 [Lukichev B.G., Panina I.Yu. Prognozirovanie e'fektivnosti e'nterosorbtsii pri khronicheskoi' pochechnoi' nedostatochnosti. Nefrologiia 2005; 9(1): 89-95]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 16.06.2014 г.
Принята в печать: 02.12.2014 г.