

Новый взгляд на возможности энтеросорбции при острых кишечных инфекциях

Несмотря на достижения современной инфектологии, проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) остается актуальной для большинства регионов мира, особенно в весенне-летний период. На сегодня ОКИ занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной заболеваемости, уступая по распространенности только острым респираторным инфекциям (Ж.И. Возианова, 2007).

Причины и механизмы развития ОКИ

В группу ОКИ входит целый ряд заболеваний инфекционной природы, которые вызывают нарушения в работе различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ассоциируются с развитием диареи, дегидратации и интоксикации различной степени выраженности. В роли возбудителей ОКИ могут выступать бактерии (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии и др.), вирусы (рота-, адено-, астровирусы) и простейшие (дизентерийная амеба, лямблия, криптоспоридия). Отдельного внимания заслуживают пищевые токсикоинфекции (ПТИ) – острые инфекционные поражения ЖКТ, зачастую отличающиеся эксплозивным характером заболеваемости и связанные с употреблением пищевых продуктов, содержащих экзотоксины, продуцируемые условно-патогенными бактериями (стафилококками, протеем, клебсиеллой, клостридиями, энтеробактериями, синегнойной палочкой и др.). Многие из этих токсических субстанций сохраняют активность даже при длительной термической обработке пищи. ПТИ отличаются коротким продромальным периодом (0,5-24 ч), кратковременным течением и в большинстве случаев имеют благоприятный прогноз.

В клинической картине ОКИ доминируют диарейный, интоксикационный и дегидратационный синдромы, зачастую сопровождающиеся тошнотой и рвотой. При этом на фоне энтеротоксигенных диарей (ПТИ, сальмонеллез, некотерые эшерихиозы) чаще всего поражаются верхние отделы ЖКТ, развивается интоксикационный синдром и происходит потеря жидкости по секреторному типу. В свою очередь, при шигеллезе, кампилобактериозе, клостридиозе в патологический процесс вовлекаются нижние отделы кишечника, а потеря жидкости обусловлена гиперэкссудацией плазмы, крови, слизи и сывороточных белков в просвет кишечника.

К основным факторам вирулентности возбудителей ОКИ относятся экзо- и эндотоксины, продуцируемые патогенами в процессе их жизнедеятельности или накапливающиеся в организме в результате деструкции клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Помимо локального действия на ЖКТ, комплексы белков с липополисахаридами разного размера и молекулярной массы, сохранившие свою биологическую активность после гибели бактериальной клетки, могут оказывать негативное влияние на другие органы, в которые они транспортируются с током крови. Воздействие патогенных микроорганизмов и их токсинов на клетки и формирующаяся в ответ на него реакция со стороны иммунной, эндокринной и нервной систем организма приводят к развитию сложного симптомокомплекса, проявляющегося в виде интоксикации, нарушений функционального состояния, обменных процессов и дезадаптации на клеточном и тканевом уровнях.

Эндотоксины обладают цитолитическим действием, реализующимся путем разрушения белков и липидов различных клеточных структур организма, способностью активировать лизосомальные ферменты, блокировать энергетические реакции в митохондриях и синтетические процессы в рибосомах, инициировать образование свободных радикалов. Кроме того, эндотоксины индуцируют выработку клетками широкого спектра биологически активных веществ – провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и др.) и медиаторов (фактора активации тромбоцитов, компонентов системы комплемента, кининов, гистамина, эндорфинов). В результате этих изменений на клеточном и тканевом уровнях возникают ишемические и метаболические нарушения, а на макроорганизменном уровне – дистония периферических сосудов, увеличение сосудистой проницаемости, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция в сосудах микроциркуляторного русла, приводящая к формированию тромбозов и эмболии сосудов малого калибра, гипертермия.

Лечение ОКИ. Энтеросорбция

Учитывая особенности патогенеза ОКИ, ключевую роль в лечении этих состояний играет регидратационная и дезинтоксикационная терапия, направленная на восстановление водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, а также элиминацию из организма патогенов и токсичных субстанций. В настоящее время антибактериальная терапия используется в лечении шигеллеза, холеры, кампилобактериоза и иерсиниоза, а также при генерализации инфекционного процесса. В других случаях антибиотики пациентам с ОКИ не назначаются ввиду их недостаточной эффективности, а также риска развития дисбактериоза, усугубляющего нарушения со стороны ЖКТ. С целью коррекции диспепсических расстройств при ОКИ применяются пробиотики,

ферментные препараты, спазмолитики, а также ряд других лекарственных средств, среди которых в последнее время все большее внимание уделяется энтеросорбентам – веществам с высоким сорбционным потенциалом, которые не разрушаются в ЖКТ и обладают способностью эффективно связывать и выводить из организма эндо- и экзогенные токсичные соединения, патогенные микроорганизмы, аллергены, медиаторы, промежуточные и конечные продукты обмена веществ, перекисные соединения.

Современные сорбенты должны отвечать ряду требований: обладать высокой сорбционной емкостью и способностью связывать молекулы различного размера и массы, не оказывать токсического и повреждающего действия на слизистые оболочки ЖКТ, хорошо элиминироваться из кишечника, не выводя при этом из организма полезных соединений и не вызывая развития кишечного дисбиоза. Кроме того, энтеросорбенты должны действовать исключительно в пределах ЖКТ, а также отличаться удобством применения и хорошими органолептическими свойствами. Всем этим критериям в достаточной мере соответствует современное средство Фосфалюгель (Astellas Pharma Europe B.V.) – сбалансированный гель, включающий алюминия фосфат, сорбитол, агар-агар и пектин, оказывающие разнонаправленное положительное влияние на ЖКТ. В частности, входящий в состав Фосфалюгеля алюминия фосфат нейтрализует избыток продуцируемой в желудке соляной кислоты, а также защищает слизистую оболочку от воздействия агрессивных факторов и способствует ее регенерации. Другие компоненты Фосфалюгеля обеспечивают ветрогонное, умеренно выраженное желчегонное и слабительное действие, цитопротекторный эффект (за счет стимуляции продукции слизи и бикарбонатных ионов в слизистой оболочке желудка), способствуют удалению токсинов, газов и микроорганизмов из ЖКТ и нормализуют пассаж химуса по кишечнику. При этом



применение препарата не приводит к нарушениям электролитного баланса и фосфорно-кальциевого обмена. Сочетание кислотонейтрализующего, обволакивающего, адсорбирующего и цитопротекторного действия позволяет с успехом применять Фосфалюгель в лечении поражений ЖКТ, вызванных интоксикацией, ОКИ, применением лекарственных средств, а также веществ с раздражающим эффектом и употреблением алкоголя.

Высокая сорбционная емкость Фосфалюгеля в условиях щелочной среды, характерной для кишечника, была продемонстрирована на примере связывания Фосфалюгелем альбумина в рамках сравнительного исследования, проведенного на базе отдела пористых веществ и материалов Института физической химии им. Л.В. Писаржевского НАН Украины (А.В. Швец, 2015). Согласно полученным результатам, Фосфалюгель превосходил большинство традиционных сорбентов по способности к адсорбции азотсодержащих соединений (альбумин, мочевина и креатинин) в щелочной среде (рис.), что было обусловлено особенностями его химической структуры и, в частности, наличием кислых фосфатных групп, которые отсутствуют у традиционных сорбентов на основе угля или соединений кремния.

Таким образом, высокий сорбционный потенциал Фосфалюгеля в сочетании с разнонаправленными положительными эффектами этого препарата в отношении ЖКТ позволяет рассматривать его в качестве компонента комплексного лечения желудочно-кишечных расстройств, сопровождающихся интоксикационным синдромом.

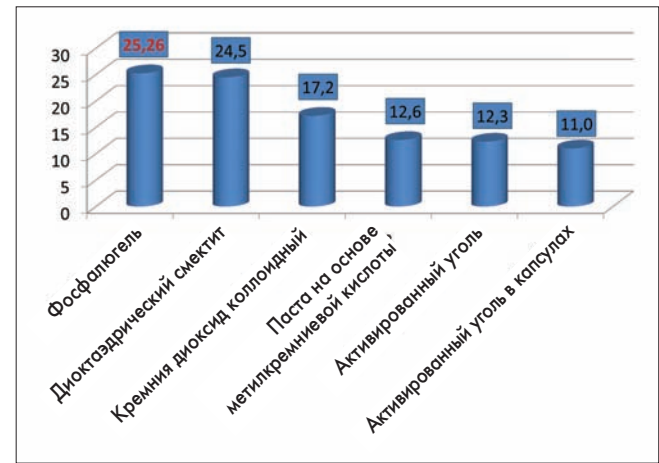


Рис. Адсорбция белковых токсинов и аллергенов в кишечнике на модели сорбции альбумина в щелочной среде (pH=7,5) в пересчете на 1 г Фосфалюгеля

Комментарий эксперта

Заместитель заведующего отделом пористых веществ и материалов Института физической химии им. Л.В. Писаржевского НАН Украины, кандидат химических наук Алексей Васильевич Швец:

– Фосфалюгель значительно отличается от угольных, полиметилсилоксановых, кремнеземных или алюмосиликатных сорбентов по химической структуре поверхности. Гель алюминия фосфата в зависимости от условий приготовления и соотношения компонентов в исходной реакционной смеси может содержать различные функциональные группы на поверхности. Это могут быть как амфотерные Al-OH-группы, так и различные типы кислотных фосфатных групп, существенно различающихся по показателю кислотности, среди которых – $=P(O)-OH$, $=P(O-H)_2$ и $=P(O-H)_3$. Диапазон значений pK_a для фосфатных групп достаточно широк и составляет от 2,12 до 12,67. В большинстве случаев константы диссоциации фосфатных групп значительно больше, чем таковые у карбоксильных, фенольных или силанольных групп. Результатом этого является способность сильнокислотных фосфатных групп разного строения протонировать в растворе молекулы, обладающие слабо выраженными основными свойствами, например соединения, содержащие азот в составе первичных или вторичных аминогрупп. Вследствие такого протонирования аминогруппы получают заряд. Если поверхность энтеросорбента заряжена отрицательно, возникает резкое повышение адсорбции указанных соединений; если поверхность на границе фаз твердое тело / жидкость заряжена положительно, это чаще всего приводит к снижению адсорбции.

Знак и величина заряда поверхности обуславливаются именно $pK_a(O-H)$ поверхностных функциональных групп. Для каждого гидратированного твердого тела существуют так называемые изоэлектрическая точка и изоэлектрическая область. Первая обозначает значение pH раствора, при котором заряд поверхности нулевой, вторая – область значений pH, в которой заряд поверхности очень незначителен.

Известно, например, что изоэлектрическая область кремнезема составляет от +1,0 до +3,0, а значение изоэлектрической точки – +1,1. В то же время при замене большей части поверхностных Si-OH-групп на Si-CH₃-группы значение изоэлектрической области может сместиться приблизительно до +5,5. В результате этого гидратированный гель полиметилсилоксана демонстрирует высокую адсорбционную способность при pH 2,0 или 7,5, но практически нулевую – при pH 5,5.

Вышеприведенные факторы обеспечивают адсорбционные свойства Фосфалюгеля (в частности, более высокую поглощающую способность в отношении мочевины и креатинина), а также различия его поведения в основных и кислых средах. Получение точной информации о природе, концентрации и pK различных поверхностных функциональных групп Фосфалюгеля, экспериментальное определение его изоэлектрической области позволят объяснить «на языке цифр» основную особенность данного энтеросорбента: высокую адсорбционную способность в основной среде (имитирующей среду кишечника) и относительно низкую – в кислой среде (напоминающей таковую желудка).

Подготовил
Анатолий Прошадка