

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022 №9

*2011 йилдан чиқа бошлаган*

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AXBOROTNOMASI**



**В Е С Т Н И К**  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

УДК: 576.3.5:661.183.1

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТочНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СОРБЕНТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МЕДИЦИНЕ**

Сабилова Р.А., Икрамов А.Ш., Турсунов Д.Х.

**TIBBIYOTDA QO'LLANILGAN SORBENTLARNING MOLEKULAR VA HUYALIYAR TA'SIR MEKANIZMLARI**

Sobirova R.A., Ikromov A.Sh., Tursunov D.X.

**MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF ACTION OF SORBENTS USED IN MEDICINE**

Sabirova R.A., Ikramov A.Sh., Tursunov D.Kh.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент

**Summary:** The effectiveness of the use of sorbents of various origins in diarrhea with various etiological causes. Intestinal intoxication is a poisoning that occurs when the body is unable to cope with the influence of toxic substances on its own. With intestinal intoxication, the body continues to secrete enzymes that are incompatible with the normal functioning of its systems. Symptoms of intoxication are very extensive and have a different expression. Their manifestations are due to the nature of the toxic substance, physical and chemical properties, affinity to certain organs, systems of physiology, subcellular structures, body tissues, produced enzymes and existing receptors.

**Keywords:** intestinal intoxication, diarrhea, sorbents, diagnostics, aluminosilicate, acute, development, treatment, pathobiochemistry.

**Xulosa:** Turli xil etiologik sabablarga ega bo'lgan diareyada turli xil kelib chiqadigan sorbentlarni qo'llash samaradorligi. Ichak intoksikatsiyasi - organizm zaharli moddalar ta'sirini o'z-o'zidan bartaraf eta olmaganida yuzaga keladigan zaharlanish. Ichak intoksikatsiyasi bilan organizm o'z tizimlarining normal faoliyatiga mos kelmaydigan fermentlarni chiqarishni davom ettiradi. Intoksikatsiya belgilari juda keng va boshqa ifodaga ega. Ularning namoyon bo'lishi zaharli moddaning tabiati, fizik va kimyoviy xossalari, ayrim organlarga, fiziologiya tizimlariga, hujayra osti tuzilmalariga, tana to'qimalariga, ishlab chiqarilgan fermentlarga va mavjud retseptorlarga yaqinlik bilan bog'liq.

**Kalit so'zlar:** ichak intoksikatsiyasi, diareya, sorbentlar, diagnostika, aluminosilikat, o'tkir, rivojlanish, davolash, patobokimyo.

Кишечная интоксикация — это отравление, которое возникает, когда организм не в силах справиться с влиянием токсических веществ собственными силами. При кишечной интоксикации организм продолжает выделять ферменты, которые несовместимы с нормальной работой его систем. Симптомы интоксикации очень обширны и имеют различное выражение. Их проявления обусловлены характером токсического вещества, физическими и химическими свойствами, родственности к некоторым органам, системам физиологии, субклеточным структурам, тканям организма, вырабатываемым ферментам и имеющимся рецепторам. Можно констатировать, что инфекционные болезни по-прежнему занимают значительное место среди причин смертности населения во всем мире [1]. Интоксикация может быть экзогенной, когда токсины попадают в кишечник человека извне, и эндогенной — когда токсины появляются как результате нарушения самого органа.

Степень интоксикации зависит от того, какое количество токсического вещества попало в человеческий организм. При этом важно не столько то,

какое количество токсина было поглощено, а то, какая его доза была абсорбирована и распределена по организму через кровь.

Распространенные причины интоксикации — это отравления:

- лекарственными средствами;
- спиртным, табаком, наркотическими веществами;
- вследствие выделения паразитами продуктов распада.

Клинические проявления определяет синдром поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсия, рвота, диарея, боли в животе различной локализации [2]. Каждый токсин вызывает специфические симптомы, но ведущим симптомом при таком состоянии наиболее часто является диарея (понос).

Диарея (понос или жидкий стул) представляет собой учащенное опорожнение кишечника, обычно с увеличением количества каловых масс и изменением их консистенции (разжижением) иногда с появлением патологических примесей (слизи, крови).

По течению диарея может быть острой и хронической [3].

Острая диарея - внезапное учащение стула до 3 раз/сутки, как правило, сопровождающееся изменением его консистенции. Только у *E.coli* насчитано шесть патологических видов которые могут вызвать острую диарею [4].

Хроническая диарея - учащение стула более 3 раз/сутки, продолжающееся дольше 1 месяца.

Причинами острой и хронической диареи могут быть различные состояния:

Причины острой диареи:

Острые кишечные инфекции (вирусные, бактериальные, паразитарные)

Пищевые токсикоинфекции

Отравление некоторыми веществами или лекарствами

Нервно-психические нарушения («медвежья болезнь»)

Интоксикации, вызванные внутренними факторами (уремический понос)

Причины хронической диареи

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона)

Прием некоторых лекарств (слабительные, антибиотики, препараты железа и др.)

Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта

Гипертиреоз, СПИД

Инфекции (лямблиозы)

Варианты синдрома нарушенного всасывания (целиакия, заболевания поджелудочной железы и т.п.)

Функциональные нарушения моторики (синдром раздраженного кишечника).

На основании особенностей патогенетических механизмов выделяют четыре типа диареи: секреторная, гиперэкссудативная, гиперосмолярная, гипер- и гипокинетическая.

Секреторная диарея обусловлена усилением секреции натрия и воды в просвет кишки. Классический пример — диарея при холере, возбудитель которого, холерный вибрион, размножается только на поверхности эпителия тонкого кишечника, но холерный токсин нарушает внутриклеточную регуляцию, в результате эпителий кишечника начинает активно секретировать в просвет воду с электролитами. Гиперсекрецию воды и электролитов вызывают также токсины других бактерий (сальмонелл, эшерихий, клебсиелл), энтеропатогенные вирусы, желчные кислоты, простагландины и другие биологически активные вещества. Секреторная форма характеризуется безболезненной, обильной водной диареей, исчисляемой литрами в сутки.

Гиперэкссудативная диарея характерна для воспалительных заболеваний кишечника. Развивается при бактериальных ОКИ, обусловленных шигеллами, сальмонеллами, клостридиями, эшерихиями и др. бактериями. В этом случае их также называют инвазивными (англ. invasion — вторжение,

нашествие). Стул жидкий, нередко с патологическими примесями (слизь, кровь, гной). Подобная диарея наблюдается и при неинфекционных заболеваниях: неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, злокачественных опухолях кишечника.

Гиперосмолярная (осмотическая) диарея развивается из-за нарушения всасывания в тонкой кишке. Из инфекционных агентов чаще всего обусловлена ротавирусами, которые размножаются в эпителии и нарушают активность ферментов слизистой оболочки кишки. Из-за этого дисахариды не могут расщепиться до моносахаридов и всосаться. Дисахариды остаются в просвете кишечника и притягивают воду. Под действием кишечной микрофлоры происходит брожение дисахаридов с образованием газов (метеоризм) и воды, что приводит к болям и «водянистой» диарее.

Гиперосмолярная диарея наблюдается при синдроме мальабсорбции, при дефиците пищеварительных ферментов (врожденные энтеропатии, хронический панкреатит и др.). При осмотической диарее стул обильный, жидкий, часто содержит большое количество остатков полупереваренной пищи.

Гипер- и гипокинетическая диарея возникает при повышении или понижении моторики кишки, что сопровождается нарушением транзита кишечного содержимого. Гиперкинетическую диарею вызывают неврогенные факторы (стресс), слабительные препараты, секретин, панкреозимин, гастрин, простагландины и серотонин. Этот тип диареи свойственен больным с синдромом раздраженного кишечника. При гиперкинетической диарее стул жидкий или кашицеобразный, частый, но необильный. Гипокинетическая диарея бывает реже и связана с избыточным бактериальным обсеменением тонкой кишки.

Этиология и патогенез

Различные факторы приводит к активации аденилатциклазы энтероцитов, далее увеличивается внутриклеточного цАМФ, который приводит к нарушению транспорта ионов Na и Cl через мембрану клеток энтероцитов с их накоплением в просвете кишки. После этого наблюдается интенсивная секреция жидкости в просвет пищеварительного канала, обильная водянистая диарея, рвота.

Механизмы развития диареи: • увеличение секреции электролитов эпителием кишечника, вызывающее массивную потерю жидкости (секреторная диарея); снижение абсорбции из просвета кишечника электролитов и питательных веществ, развивающееся вследствие повреждения щеточной каемки эпителия толстого или тонкого кишечника (экссудативная диарея); • повышение осмолярности кишечного содержимого вследствие дефицита сахаролитических ферментов и непереносимости лактозы (гиперосмолярная диарея);

• нарушение двигательной активности кишечника (гиперкинетическая диарея).

Хорошо известна антибиотикоассоциированная диарея вызванная размножением *Clostridium difficile* на фоне подавления роста нормальной микрофлоры. Эта диарея является смешанной – эксудативной и секреторно.

Антибиотикоассоциированная диарея — это комплекс симптомов, развивающихся на фоне количественного и качественного изменения состава кишечной микрофлоры при антибиотикотерапии. Частота возникновения такого осложнения, согласно данным различных авторов, составляет 5–39%. Известно также, что при приеме пациентом одновременно шести и более препаратов вероятность побочных реакций достигает 80% [5]. Уменьшение количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии приводит к нарушению метаболизма углеводов и клетчатки. Накапливаясь в просвете толстого кишечника, углеводы и клетчатка способствуют секреции воды и электролитов. В результате развивается осмотическая диарея. Некоторые анаэробные бактерии участвуют в метаболизме желчных кислот в просвете кишечника. При подавлении антибиотиками таких бактерий происходит нарушение расщепления желчных кислот. Избыток первичных желчных кислот, ведет к секреторной диарее. К одному из механизмов развития диарейного синдрома на фоне антибиотикотерапии можно отнести непосредственное влияние антибиотика на моторику кишечника. Так, макролиды являются стимуляторами мотилиновых рецепторов. Подобная стимуляция вызывает сокращение антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки и приводит к таким клиническим проявлениям: спастическая абдоминальная боль, рвота и диарея.

Одним из распространенных причин является также отравление этиловым спиртом. Отравления этиловым спиртом на протяжении длительного периода занимают ведущее место среди бытовых отравлений по абсолютному числу летальных исходов. оказывает токсический эффект на ряд органов человека. Смертность, связанная с злоупотреблением алкоголя, составляет, по данным ВОЗ, 6,3 % у мужчин и 1,1 % у женщин [6]. Однако, это средние данные по миру, тогда как в ряде стран показатели алкогольной смертности могут достигать очень высокого уровня. Нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта являются непременным атрибутом острой алкогольной интоксикации и постинтоксикационного состояния. Они проявляются острыми болями в области желудка и диареей. Диарея при таком состоянии является следствием быстро возникающего дефицита лактазы и связанного с этим снижения толерантности к лактозе, а также нарушения всасывания воды и электролитов из тонкого вещества [7] веществ. Алкогольные напитки ухудшают всасываемость питательных веществ из пищи, нарушают многие звенья обмена веществ в организме: белков, углеводов, жиров, минеральных солей. В результате в органах и тканях накапливаются

кислые продукты, нарушается кислотно-щелочное равновесие, и это приводит к серьезным нарушениям обмена веществ [7]. Сила действия этанола зависит от дозы, толерантности к токсиканту (гипертрофия печени) и степени индивидуальной экспрессии изоферментов, зависящей от генома. При отравлении этанолом развивается гликогенолиз; характерны тошнота, рвота и дегидратация. Типичен дефицит тиамина, обусловленный нарушением всасывания.

Токсины оказывают повреждающее действие на мембраны и рецепторы, в частности влияя на субъединицы G-белков, являющихся посредниками в передаче сигнала от рецептора до эффекторных структур клетки. Одна из субъединиц холерного токсина проникает в клетку и катализирует присоединение АДФ-рибозы к GS-белку, ингибируется проявление ГТФ-фосфатазной активности  $\alpha$ S-субъединицы, не происходит дефосфорилирование ГТФ, цикл функционирования GS-белка останавливается на этапе активации аденилатциклазы, повышенная активность которой сохраняется длительное время. В клетках эпителия кишечника накапливается избыток цАМФ, вызывающий секрецию электролитов и воды в просвет кишечника, возникает повреждение клеток кишечника, обезвоживание организма и смерть уже через несколько часов (8).

Антигистаминные препараты. Гистамин — нейромедиатор, способный оказывать влияние на желудочно-кишечный тракт (кишечные колики, стимуляцию желудочной секреции), гладкую мускулатуру кишечника [9]. Существует мнение, что именно антигистаминные средства способны вызвать наиболее тяжелую и сложную форму интоксикации организма. Ведь часто бывает, что во время протекания аллергии человек может принять большее количество таблеток, а иногда даже принять за один раз две и больше разных антигистаминных пилюль, несовместимых между собой. Симптомы отравления антигистаминами: проявляется общая слабость, сильное расширение зрачка глазного яблока, проявление галлюцинаций у человека, беспричинное психическое возбуждение, тошнота, рвота, диарея. При действии различных повреждающих факторов повышается неселективная проницаемость ЦПМ и внутриклеточных мембран для электролитов и воды, нарушаются системы пассивного и активного транспорта электролитов. Снижение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы приводит к увеличению внутриклеточного содержания ионов  $\text{Na}^+$  и утечке ионов  $\text{K}^+$ . Стехиометрия  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в оптимальных условиях 3/2/1 (при гидролизе одной молекулы АТФ из клетки выводится три иона  $\text{Na}^+$  и поступает в клетку два иона  $\text{K}^+$ ). Уменьшение содержания калия в клетке ведет к уменьшению этого отношения до 1/1/1, снижается мембранный потенциал и увеличивается внутриклеточное содержание натрия. Гидратное число иона  $\text{K}^+$  25 равно 10,5, а иона  $\text{Na}^+$

– 16,6 молекул воды на ион, т.е.  $\text{Na}^+$  характеризуются большей гидрофильностью по сравнению с  $\text{K}^+$ , поэтому увеличение внутриклеточного содержания  $\text{Na}^+$  приводит к гидратации клетки. Увеличение концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , связанное со снижением активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы и  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ионообменного механизма, приводит к открытию высокоселективных  $\text{Ca}^{2+}$ -

зависимых калиевых каналов и увеличению скорости утечки  $\text{K}^+$  из клетки, что сопровождается дальнейшим развитием гидратации клетки. Гипергидратация клетки может вызвать избыточное растяжение ЦПМ и внутриклеточных мембран с последующим их повреждением (осмотическая гибель клетки). Несмотря на широкую распространенность ОКИ, многие аспекты их патогенеза у взрослых изучены крайне недостаточно.

Для коррекции желудочно-кишечных расстройств, развивающихся при острых диарейных инфекционных болезнях в клинической практике, используют пробиотики, ферментные препараты, спазмолитики и ряд других групп лекарственных средств, среди которых в последние годы все большее значение придают энтеросорбентам.

Энтеросорбенты (гр. *enteron*-кишка; лат. *sorbens* — поглощающий) — это вещества, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в ЖКТ, эффективно связывающие и выводящие из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки, используемые с целью лечения и профилактики болезней [10,11,12]

Энтеросорбенты как лечебные средства известны с глубокой древности. Еще врачеватели Древнего Египта, Индии, Греции использовали внутрь древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог для лечения отравлений, диареи, желтух и других заболеваний, а также и наружно — для лечения ран. Лекари Древней Руси использовали березовый или костный уголь. Авиценна (Абу Али ибн Сина) в своем Каноне врачебной науки из семи постулатов искусства сохранения здоровья на третье место ставил метод, соответствующий современному пониманию энтеросорбции. Исследователь Т. Е. Ловиц (1785), изучая химические свойства древесного угля, обосновал его применение для этих же целей.

Важнейшими медицинскими требованиями к современным энтеросорбентам являются высокая сорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам и способность сорбировать разного размера и массы молекулы и бактериальные клетки, отсутствие токсического и травматического воздействия на слизистые оболочки ЖКТ; они должны хорошо эвакуироваться из кишечника и не вызывать потери полезных ингредиентов, не оказывать отрицательное воздействие на процессы секреции и кишечную микрофлору. По мере прохождения по кишечнику связанные компоненты не должны подвергаться десорбции. Энтеросорбенты не должны проникать через слизистую

ЖКТ, следовательно, не иметь системной фармакокинетики. Препараты для энтеросорбции должны иметь удобную лекарственную форму и обладать хорошими органолептическими свойствами [13].

Роль сорбционных материалов в медицине значительна. Благодаря своей развитой пористой структуре углеродные материалы эффективно применяются для детоксикации организма и используются при гемо-, энтеросорбции и аппликации. Они связывают на своей поверхности токсические вещества и выводят их из организма естественным путем, через раневое отделяемое и др. [14]. Однако использование неселективных сорбентов значительно осложняет их прогнозируемое применение и может привести к негативным последствиям, в частности, из-за неспецифической сорбции полезных для организма веществ — гормонов, витаминов, ферментов. Поэтому актуальным направлением в развитии методов сорбционной терапии стали разработка и использование селективных и биоспецифических сорбентов.

С помощью полимеров с молекулярными отпечатками в биомедицинских исследованиях проводят извлечение из мочи и сыворотки и плазмы крови лекарственных веществ (фенитоина [15], теофилина [16], пропранолола [17], 7-гидроксикумарина [18], бупивакаина [19], антибиотиков (ампициллина [20], гатифлоксацина [21]), ацикловира [22], цецекоксиба [23], берберина [24] и тизанидина [25]), биологических маркеров (эпинефрина [26], холестерина [27], глутатиона [28]), токсикантов (бисфенолов [29], гидроксипирена [30]), наркотических веществ (тетрагидроканнабиола и его метаболитов [31]) и фитостроенов (биоханина А, дайзеина и генистеина [32]).

Взаимодействие сорбентов с удаляемыми компонентами реализуется четырьмя основными путями: адсорбция, абсорбция, ионообмен и комплексобразование [33,34]. При адсорбции взаимодействие между сорбентом и удаляемым веществом происходит на границе раздела сред. Абсорбция — процесс поглощения вещества жидким сорбентом в результате растворения. Ионообмен — процесс замещения ионов на поверхности сорбента ионами сорбата. Патогенетические механизмы энтеросорбции зависят от вида сорбента и структуры сорбируемых частиц.

Сорбенты имеют различные свойства и могут различаться по ряду признаков [35].

По лекарственной форме и физическим свойствам: гранулы, порошки, таблетки, пасты, гели, взвеси, коллоиды, инкапсулированные материалы, пищевые добавки

По химической структуре сорбенты можно разделить на несколько групп:

Углеродные сорбенты (активированный уголь, Карболонг, Карбовит, Карбосфер, сферический карбонит насыщенный — СКН, Антрален и др.).

Кремний содержащие энтеросорбенты (Полисорб, Силлард П, белая глина, Смекта, Неосмектин и др.).

Среди кремний содержащих энтеросорбентов различают природные и синтетические. Из природных наиболее известна белая глина, взвесь которой обладает обволакивающими и адсорбирующими свойствами. Кроме белой глины, в медицине используются смектиты и монтлорилониты натрия и др.

Из синтетических энтеросорбентов в настоящее время наиболее широкое применение имеет препарат представляющий собой синтезированный гель гидроокиси метилкремниевой кислоты. Обладая высокой сорбционной активностью, он характеризуется избирательным действием: связывает и выводит только среднемолекулярные токсические вещества.

Основными характеристиками энтеросорбентов являются: 1) показатель сорбционной емкости — количество вещества, которое может поглотить сорбент на единицу своей массы; 2) способность связывать молекулы разного размера и массы, а также бактериальные агенты; 3) активная поверхность энтеросорбента — общая площадь адсорбирующей поверхности на единицу массы препарата [36].

Основной путь введения энтеросорбентов — пероральный, иногда энтеросорбент вводят через зонд, когда больной не способен самостоятельно принимать препарат или имеются препятствия вследствие стеноза пищевода или пилорического отдела желудка. При зондовом введении сорбент может быть выведен (обычно с экспозицией до 30 мин) и введена новая порция препарата. Иногда по показаниям энтеросорбенты вводятся с помощью клизм в толстую кишку.

Механизмы действия энтеросорбентов делятся на 4 группы. 1. Поглощение в кишечнике экзотоксинов, ксенобиотиков, бактерий, бактериальных и эндогенных токсинов и аллергенов. 2. Контактное воздействие на структуры ЖКТ. 3. Выведение в полость кишечника эндотоксинов из внутренних сред организма. 4. Усиление метаболизма и выведения эндотоксинов естественными органами детоксикации [37].

Лечебный эффект энтеросорбентов осуществляется в результате их прямого и опосредованного воздействия на патогенетические механизмы.

Прямое действие энтеросорбентов направлено на связывание и элиминацию из ЖКТ токсичных продуктов обмена и воспалительного процесса, патогенных бактерий и их токсинов, вирусов, биологически активных веществ, связывание газов, образующихся в избытке при гнилостном процессе.

Опосредованное действие обусловлено предотвращением или ослаблением клинических проявлений эндотоксикоза, токсико-аллергических реакций, диарейного синдрома. Использование энтеросорбентов снижает метаболическую нагрузку на печень и почки, способствует нормализации моторной, эвакуаторной и пищеварительной функции ЖКТ, положительно влияет на функциональное состояние иммунной системы [38].

Энтеросорбция входит в группу средств эффективной терапии (лат. *effegens* — выводить), т. е. лечебных мероприятий, целью которых является прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма. Энтеросорбция при кишечных инфекционных заболеваниях является патогенетически обоснованным способом терапии.

Целенаправленные клинические исследования по изучению эффективности отечественных энтеросорбентов были начаты еще в середине 80-х годов прошлого века [39]. В тот период в практике применяли только углеродные сорбенты, которые, наряду с положительными свойствами, имели сравнительно малую сорбционную емкость и побочные эффекты и ряд противопоказаний. Создание новых препаратов, производных других групп сорбентов, расширило возможности применения энтеросорбции в комплексном лечении ОКИ. Первым из их числа был использован Энтеродез — препарат низкомолекулярного поливинилпирролидона, который применили в комплексной терапии 144 больных ОКИ (мужчин — 71, женщин — 73), у 124 из которых диагностирована пищевая токсикоинфекция, у 20 — шигеллез. У 105 (72,9%) течение болезни было средней степени тяжести, у 37 (25,9%) — легкое, у 2 (0,015%) — тяжелое. Препарат назначали, как было рекомендовано производителем, в растворенном виде (5 г в 100 мл воды) 2–4 дозы в сут в течение 3 сут. Лечебный эффект был зарегистрирован у всех больных: купировались боли в животе, метеоризм, тошнота, рвота; через 6–12 часов от начала лечения температура тела нормализовалась у 75,6% больных. У всех пациентов, получивших лечение энтеродезом в первые вторые сутки болезни, не потребовалось проведения парентеральной регидратации. Выраженный клинический эффект, отсутствие побочных реакций (контролировались также лабораторными биохимическими исследованиями) позволили включить данный препарат в комплекс средств для лечения больных острыми диарейными инфекциями.

По мнению врачей — инфекционистов и педиатров, своевременное, т. е. раннее применение энтеросорбентов при острых инфекционных диарейных болезнях инвазивного типа оказывает быстрый и выраженный дезинтоксикационный, гипотермический и антидиарейный клинический эффект [40].

Такие результаты получены при комбинированном использовании в лечении ОКИ энтеросорбентов с антибактериальными препаратами или пробиотиками. По мнению некоторых авторов, клиническая эффективность энтеросорбентов при легких и среднетяжелых формах ОКИ не уступает широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам [41,42].

А. А. Новокшенов и соавт. (2002) применили энтеросорбент для лечения 60 детей, больных легкими и среднетяжелыми формами ОКИ, из которых

40 больных получали препарат как средство этиотропной монотерапии (20) или в комбинации с фуразолидоном (20). Установлено, что «этиотропная» монотерапия энтеросорбентом является более эффективной, чем лечение фуразолидоном, и существенно повышается при их совместном использовании в лечении среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии инвазивного типа диарей. Наряду с быстрым и выраженным дезинтоксикационным клиническим эффектом заметно повышалась и санирующая эффективность комбинированной терапии: повторного посева возбудителей ОКИ не зарегистрировано, в то время как при монотерапии фуразолидоном у трети больных по окончании 5-дневного курса имело место повторный высеив сальмонелл и синегнойной палочки. Авторы отмечают, что «высокая антибактериальная активность энтеросорбентов не только способствует санации ЖКТ от патогенов, но и может оказывать опосредованное иммуномодулирующее действие за счет детоксикации и предупреждения антигенной перегрузки иммунной системы, что создает благоприятные условия для купирования инфекционного процесса [43].

В комплексном лечении 63 больных в возрасте от 19 до 34 лет, поступивших в стационар с диагнозом «пищевая токсикоинфекция», нами также был применен энтеросорбент. В качестве контроля наблюдалась группа из 23 больных, соответствовавшая по возрасту и другим критериям первой группе, получавшая дезинтоксикационную и регидратационную терапию. В связи с тем, что по клинико-эпидемиологическим характеристикам, подтвержденным лабораторными исследованиями, этиологическими агентами были условно-патогенные бактерии или ротавирусы (у 14), антибактериальные препараты больным не назначали. Все пациенты поступали в состоянии средней степени тяжести. Лечение энтеросорбентом проводили в соответствии с рекомендацией производителя: 2–3 таб. 3 раза в день за час до еды и приема других лекарственных средств. Длительность применения препарата в среднем составила  $4 \pm 0,3$  дня. В результате у больных, получавших энтеросорбент, зарегистрировано уменьшение длительности лихорадки и проявлений интоксикации до  $2,3 \pm 0,4$  дня, в контрольной группе этот показатель составил  $3,2 \pm 0,3$  дня ( $p > 0,05$ ), сократилась продолжительность диареи, которая в рассматриваемых группах составила соответственно  $1,6 \pm 0,5$  и  $2,8 \pm 0,7$  дня ( $p > 0,05$ ). Применение энтеросорбента способствовало более раннему прекращению болевого синдрома — через  $1,4 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ), который у больных контрольной группы длился до  $2,6 \pm 0,3$  дня, меньше были сроки исчезновения таких проявлений, как метеоризм, —  $1,9 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе — до  $3,7 \pm 0,4$  дня, вялость и анорексия  $1,8 \pm 0,3$  и  $3,1 \pm 0,4$  дня ( $p < 0,05$ ) соответственно. Переносимость препарата была хорошей, каких-либо побочных реакций не отмечено. Таким

образом, включение энтеросорбента в комплексное лечение больных пищевыми токсикоинфекциями оказывало очевидный терапевтический эффект, выразившийся в уменьшении сроков исчезновения проявлений интоксикации и функциональных расстройств ЖКТ.

Приведенные примеры применения препарата свидетельствуют о хорошей эффективности энтеросорбента на основе лигнина гидролизного — примера растительного происхождения, обладающего высокой сорбционной способностью, способного выводить из организма токсины, патогенные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, а также способствующего восстановлению микрофлоры и нормализации моторики кишечника. Препараты этой группы активно внедряются в медицинскую практику, особенно в педиатрии, т.к. их можно назначать детям начиная с грудного возраста.

В отечественных руководствах по инфекционным болезням, пособиях для врачей и специальной научной литературе последних лет рекомендации по применению энтеросорбентов в комплексном лечении острых инфекционных диарейных болезней присутствуют постоянно [44].

Однако следует отметить, что перечень рекомендуемых препаратов сравнительно небольшой. Мало информации об их применении при кишечных инфекционных болезнях вирусной природы, которые, как показали многие исследователи, занимают значительную долю среди диарейных болезней. Так, по сравнению с предыдущим годом заболеваемость ротавирусными гастроэнтеритами увеличилась более чем на 50%, в 1,8 раза чаще регистрировался вирус Норволк [45]. В этом плане больше исследований проведено инфекционистами-педиатрами, что вполне закономерно с учетом более широкого распространения вирусных диарейных болезней среди детей. В настоящее время при этих заболеваниях в качестве средств этиотропной терапии используются специфические иммуноглобулины, индукторы интерферона и препараты с иммуномодулирующим действием, а для этиопатогенетической терапии — пробиотики и энтеросорбенты. Следует учитывать, что не все известные энтеросорбенты достаточно эффективны при вирусных диарейных болезнях, но некоторые из них оказывают заметное этиотропное действие, что обусловлено способностью к сорбции и элиминации из кишечника вирусов и условно-патогенных бактерий. Ряд энтеросорбентов (смектит диоктаэдрический, препараты на основе лигнина гидролизного) препятствуют внедрению вирусов через защитный слизистый барьер кишечника, сорбируют избыток дисахаридов, кишечные газы, уменьшают метеоризм и обусловленные им абдоминальные боли; нормализуют всасывание воды и электролитов, состав микрофлоры кишечника; оказывают выраженный дезинтоксикационный и антидиарейный клинический эффект.

Н. Мазанкова и соавт. [46] отметили заметный положительный эффект при применении энтеросорбента естественного и искусственного происхождения в лечении ОКИ у детей, где этиологическими агентами были бактерии и ротавирусы. Энтеросорбенты больным назначали с момента поступления на фоне пероральной регидратации и диетотерапии. Уже с первых дней лечения отмечалось положительное влияние сорбентов на общетоксический и местный синдромы ОКИ в виде купирования лихорадки, уменьшения частоты либо полного прекращения рвоты, улучшения аппетита, устранения болей в животе и метеоризма, уменьшения кратности дефекаций и улучшения общего состояния больных. По данным В. Ф. Учайкина и соавт. (2008), включение другого известного энтеросорбента — препарата (смектита диоктаэдрического) в комплексную терапию ОКИ вирусной (осмотической) и вирусно-бактериальной этиологии (инвазивно-осмотического типа диарей) у детей способствует более быстрому исчезновению симптомов интоксикации и эксикоза, лихорадки, купированию явлений метеоризма, абдоминальных болей и диарейного синдрома.

Большинство современных энтеросорбентов известно практикующим врачам разных специальностей. Однако многие зарегистрированные энтеросорбенты пока еще не нашли широкого применения в силу различных причин: из-за недостаточной информированности врачей ЛПУ о роли энтеросорбентов в лечении инфекционных и неинфекционных болезней ЖКТ, незнания достоинств и недостатков тех или иных сорбентов при конкретной патологии и фактически существующего пока еще скептического отношения врачей к энтеросорбции. В одном из выводов академика РАМН В.Ф. Учайкина и соавт. [47], имеющих большой опыт применения энтеросорбентов, сказано, что «при гастроэнтерологической патологии, в том числе при ОКИ, энтеросорбенты являются средством с многогранной эффективностью, определяемой не только их патогенетическим (дезинтоксикационным, антидиарейным и др.), но и этиотропным действием как в отношении патогенных бактерий, так и вирусов».

В отечественных руководствах по инфекционным болезням, пособиях для врачей и специальной научной литературе последних лет рекомендации по применению энтеросорбентов в комплексном лечении острых инфекционных диарейных болезней присутствуют постоянно [48]. Однако следует отметить, что перечень рекомендуемых препаратов сравнительно небольшой. Мало информации об их применении при кишечных инфекционных болезнях вирусной природы, которые, как показали многие исследователи, занимают значительную долю среди диарейных болезней. В этом плане больше исследований проведено инфекционистами-педиатрами, что вполне закономерно с учетом более широкого распространения вирусных диарейных болезней среди детей. В настоящее время при этих заболеваниях в качестве средств

этиотропной терапии используются специфические иммуноглобулины, индукторы интерферона и препараты с иммуномодулирующим действием, а для этиопатогенетической терапии — пробиотики и энтеросорбенты. Следует учитывать, что не все известные энтеросорбенты достаточно эффективны при вирусных диарейных болезнях, но некоторые из них оказывают заметное этиотропное действие, что обусловлено способностью к сорбции и элиминации из кишечника вирусов и условно-патогенных бактерий. Ряд энтеросорбентов (смектита диоктаэдрического, препараты на основе лигнина гидролизного) препятствуют внедрению вирусов через защитный слизистый барьер кишечника, сорбируют избыток дисахаридов, кишечные газы, уменьшают метеоризм и обусловленные им абдоминальные боли; нормализуют всасывание воды и электролитов, состав микрофлоры кишечника; оказывают выраженный дезинтоксикационный и антидиарейный клинический эффект.

Таким образом, энтеросорбенты, несмотря на их весьма древнее применение в медицине, по-прежнему остаются актуальными препаратами. Использование этой группы препаратов шагнуло далеко за пределы гастроэнтерологии и позволяет эффективно оказывать помощь пациентам с различными заболеваниями, в том числе таких «болезней цивилизации», как сердечно-сосудистая патология, нарушения липидного и углеводного обменов. Очень ценно, что натуральный и безопасный состав препаратов полезен и здоровым людям с целью профилактики заболеваний органов пищеварения и предотвращения метаболических расстройств: позволяет достигать более высокого качества жизни — приоритетной задачи медицины.

#### Литература:

1. Национальное руководство: инфекционные болезни, под ред. Н.Д.Ющук, Ю.Я. Венгеров 2009 – 25с.
2. Ющук Н. Д., Розенблюм А. Ю. Синдром поражения желудочно-кишечного тракта при инфекционных болезнях. В кн.: Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. Д. Ющука. Ю. Я. Венгеров. М.: ГЭОТАР-Медиа. С. 276–282
3. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Пропедевтика внутренних болезней: учебник. -2-е изд., доп. И перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.-848с.
4. McFarland L.V., 1998.-847с.
5. Н.И. Швец, Т.М. Бенца, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, 2009.-43с.
6. Rehm J, Mathers C, Povova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine // ncbi.nlm.nih.gov (Lancet; 2009 Jun 27)
7. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев,



Е. В. Шуванова, И. А. Зупанец, В. Н. Хоменко; под ред. проф. И. М. Перцева. — Харьков: Издательство «Мегаполис», 2001. — 784 с. — 5000 экз. — ISBN 996-96421-0-X

8. Л. Н. Осолок, Г.В. Порядин Механизмы повреждения клеток // Учебное пособие. -2016.-55с.

9. Десенсибилизирующие средства / Лукьянов С. В. // Большая российская энциклопедия [Электронный ресурс]. — 2016. (Десенсибилизирующие средства / Лукьянов С. В. // Григорьев — Динамика. — М.: Большая российская энциклопедия, 2007. — С. 574. — (Большая российская энциклопедия: [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов; 2004—2017, т. 8). — ISBN 978-5-85270-338-5.)

10. Беляков Н. А., Соломенников А. В. Энтеросорбция — механизм лечебного действия // Эффективная терапия. 1997, т. 3, № 2.

11. Учайкин В. Ф., Новокшенов А. А., Соколова Н. В. Энтеросорбция эффективный метод этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций // Дет. инфекции. 2005. № 3. С. 39–43.

12. Учайкин В. Ф., Новокшенов А. А., Соколова Н. В., Бережкова Т. В. Энтеросорбция — роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Пособие для врачей. М., 2008. 24 с.

13. Николаев В. Г. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // Вестник проблем биологии и медицины. 2007. № 4, с. 7–17.

14. Сурувикин, В. Ф. Новые гемо- и энтеросорбенты на основе нанодисперсных углерод-углеродных материалов / В. Ф. Сурувикин, Л. Г. Пьянова, Л. С. Лузянина // Российский химический журнал. - 2007. -Т. LI, №5. - С.159-165.; Баринов, С.В. Разработка углеродных сорбентов и перспективы их применения в акушерской практике: монография / С.В. Баринов, Л.К. Герунова, Ю. И. Тирская, Л. Г. Пьянова, О. Н. Бакланова, В. А. Лихолобов. — Омск: Изд-во ИП Макшеевой Е.А., 2015. - 132 с.: ил.; Рачковская, Л.Н. Углеродминеральные сорбенты для медицины / Л. Н. Рачковская. — Новосибирск, 1996. — 234 с.

15. Bereczki A, Toloka'n A, Horvai G, Horva' th V, Lanza F, Hall AJ, et al. Determination of phenytoin in plasma by molecularly imprinted solid-phase extraction. *J Chromatogr A* 2001; 930: 31- 8

16. Mullet WM, Lai EPC. Determination of theophylline in serum by molecularly imprinted solid-phase extraction with pulsed elution. *Anal Chem* 1998; 70: 3636- 41

17. Martin P, Wilson ID, Morgan DE, Jones GR, Jones K. Evaluation of molecular-imprinted polymers for use in the solid phase extraction of propranolol from biological fluids. *Anal Commun* 1997; 34: 45- 7

18. Walshe M, Howarth J, Kelly MT, O'Kennedy R, Smyth MR. The preparation of a molecular imprinted polymer to 7-hydroxycoumarin and its use as a solid-phase extraction material. *J Pharm Biomed Anal* 1997; 16: 319- 25

19. Andersson LI. Efficient sample pre-concentration of bupivacaine from human plasma by solid-phase

extraction on molecularly imprinted polymers. *Analyst* 2000; 125: 1515- 7

20. Wu N. et al. A novel surface molecularly imprinted polymer as the solid phase extraction adsorbent for the selective determination of ampicillin sodium in milk and blood samples // *J. Pharm. Anal.* 2016. № 10. P. 1–8.

21. Dramou P. et al. Development of novel amphiphilic magnetic molecularly imprinted polymer compatible with biological fluids for solid phase extraction and physicochemical behavior study // *J. Chromatogr. A.* 2013. Vol. 1317. P. 110–120

22. Yan H. et al. Hybrid molecularly imprinted polymers synthesized with 3-aminopropyltriethoxysilane-methacrylic acid monomer for miniaturized solid-phase extraction: A new and economical sample preparation strategy for determination of acyclovir in urine // *J. Chromatogr. A.* 2014. Vol. 1346. P. 16–24.

23. Arabi M. et al. Synthesis and application of molecularly imprinted nanoparticles combined ultrasonic assisted for highly selective solid phase extraction trace amount of celecoxib from human plasma samples using design expert (DXB) software // *Ultrason. Sonochem.* , 2016. Vol. 33. P. 67–76.

24. Zhang W., Chen Z. Preparation of micropipette tip-based molecularly imprinted monolith for selective micro-solid phase extraction of berberine in plasma and urine samples // *Talanta.* 2013. Vol. 103. P. 103–109.

25. Sheykhae G. et al. Magnetic molecularly imprinted polymer nanoparticles for selective solid phase extraction and pre-concentration of Tizanidine in human urine // *J. Chromatogr. B.* 2016. Vol. 1011. P. 1–5.

26. Prasad B.B. et al. Molecularly imprinted micro solid-phase extraction technique coupled with complementary molecularly imprinted polymer-sensor for ultra trace analysis of epinephrine in real samples // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2014. Vol. 113. P. 69–76.

27. Shi Y. et al. Selective solid-phase extraction of cholesterol using molecularly imprinted polymers and its application in different biological samples. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006. Vol. 42, № 5. P. 549–555.

28. Song R. et al. Molecularly imprinted solid-phase extraction of glutathione from urine samples // *Mater. Sci. Eng. C.* 2014. Vol. 44. P. 69–75.

29. Sun X. et al. Highly class-selective solid-phase extraction of bisphenols in milk, sediment and human urine samples using well-designed dummy molecularly imprinted polymers // *J. Chromatogr. A.* 2014. Vol. 1360. P. 9–16.; Yang J. et al. Molecularly imprinted polymer microspheres prepared by Pickering emulsion polymerization for selective solid-phase extraction of eight bisphenols from human urine samples // *Anal. Chim. Acta.* 2015. Vol. 872. P. 35–45.

30. Serrano M. et al. On-line flow injection molecularly imprinted solid phase extraction for the pre-concentration and determination of 1-hydroxypyrene in urine samples // *Talanta.* 2016. P. 1–8.

31. Nestic M. et al. Molecularly imprinted solid phase extraction for simultaneous determination of tetrahydrocannabinol and its main metabolites by

gaschromatography-mass spectrometry in urine samples // Forensic Sci. Int. 2013. Vol. 231, № 1-3. P. 317-324.

32. Chrzanowska A.M., Poliwoda A., Wiczorek P.P. Surface molecularly imprinted silica for selective solid-phase extraction of biochanin A, daidzein and genistein from urine samples // J. Chromatogr. A. 2015. Vol. 1392. P. 1-9.

33. Энтеросорбция. Под ред. Н. А. Белякова. Ленинград. 1991. 329 с.

34. Хотимченко Ю. С., Кропотов А. В. Применение энтеросорбентов в медицине // Тихоокеанский медицинский журнал. 1999, № 2, с. 84-89.

35. Учайкин В. Ф. и др. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии ОКИ // Педиатрия. 2007, 86 (2), с. 44-50

36. Урсова Н. И., Горелов А. В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата. РМЖ. 2006; 19: 1391-1396.

37. В.Н. Панфилова, Т.Е. Таранушенко Применение энтеросорбентов в клинической практике//Педиатрическая фармакология/2012.-9.-№6.-с.36-38.

38. Ватутина О. В., Лучшев В. И., Бутова С. В. Влияние энтеросорбента фильтрум на уровень специфической эндотоксемии у больных шигеллезом Флекснера / Сб. мат. XIV конгр. «Человек и лекарство». М., 2007. С. 536.

39. Зайцева И. А., Кошкин А. П., Левин Д. Ю. Применение энтеросорбента «Фильтрум» в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. 2005, № 1, с. 61-62.

40. Новокшенов А. А. и др. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Практика педиатра. 2008, № 5, с. 20-26.

41. Новокшенов А. А., Портных О. Ю., Соколова Н. В. Изучение клинической эффективности орального сорбента «Фильтрум» при ОКИ у детей / Сборник трудов «Применение метода энтеросорбции в практической медицине». М., 2002. С. 24-31.

42. Груздева О. А., Марьян Г. Г. Особенности заболеваемости острых кишечных инфекций в современном мегаполисе / Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28-30 марта 2011. С. 83.

43. Мазанкова Л. Н., Павлова А. А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. 2006, 4, с. 67-69

44. Учайкин В. Ф., Новокшенов А. А., Соколова Н. В., Бережкова Т. В. Энтеросорбция — роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Пособие для врачей. М., 2008. 24

45. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука. Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медия, 2009. 1056 с.

46. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володина, Г. А. Самсыгиной М.: Литтерра, 2007. Т. 1. 1088 с.

47. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю. В. Лобзина 3-е изд., доп. И перераб. СПб: Изд-во Фолиант. 2003. 1040 с.

48. Зайцева И. А., Кошкин А. П., Левин Д. Ю. Применение энтеросорбента «Фильтрум» в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. 2005, № 1, с. 62.

#### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТочНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СОРБЕНТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МЕДИЦИНЕ

Сабилова Р.А., Икрамов А.Ш., Турсунов Д.Х.

*Резюме: Эффективность применения сорбентов различного происхождения при диареях имеющих различные этиологические причины. Кишечная интоксикация — это отравление, которое возникает, когда организм не в силах справиться с влиянием токсических веществ собственными силами. При кишечной интоксикации организм продолжает выделять ферменты, которые несовместимы с нормальной работой его систем. Симптомы интоксикации очень обширны и имеют различное выражение. Их проявления обусловлены характером токсического вещества, физическими и химическими свойствами, родственности к некоторым органам, системам физиологии, субклеточным структурам, тканям организма, вырабатываемым ферментам и имеющимся рецепторам.*

*Ключевые слова: кишечные интоксикации, диарея, сорбенты, диагностика, алюмосиликат, острый, развитие, лечение, патобиохимия.*

