

© Б.Г.Лукичев, И.Ю.Панина, 2005
УДК 616.61-008.64-036.92-08.246.2-036.8

Б.Г. Лукичев, И.Ю. Панина

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ¹

B.G.Lukichev, I.Yu.Panina

PROGNOSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ENTEROSORPTION IN CHRONIC RENAL FAILURE

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, энтеросорбция.

Key words: chronic renal failure, enterosorption.

ВВЕДЕНИЕ

Энтеросорбция (ЭС) занимает важное место в консервативной терапии хронической почечной недостаточности (ХПН). С помощью применения данного метода в сочетании с малобелковой диетой можно добиться значительного продления диализного периода течения ХПН или улучшения качества жизни у больных, инкурабельных по отношению к заместительным методам терапии. В современной литературе широко дискутируется возможность повышения эффективности метода энтеросорбции за счет повышения физико-химических характеристик применяемых типов и марок энтеросорбентов. Однако повседневная клиническая практика убеждает в том, что существуют индивидуальные особенности пациента, которые порой определяют результат лечения. Ранее полученные нами экспериментальные данные позволили выявить закономерность в экскреции уремических токсинов из крови в просвет желудочно-кишечного тракта при ХПН. Установлено, что максимальная концентрация уремических токсинов при ХПН имеется в проксимальной трети тонкого кишечника. При детальном изучении особенностей выделения уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки у больных с разной степенью выраженности ХПН нами был выявлен факт наличия двух типов этого процесса у пациентов при одинаковом исходном уровне креатинине-

мии – высокий и низкий. Ретроспективное изучение эффективности ЭС у обследованных пациентов с ХПН показало существенную разницу в результате лечения, которая зависела от типа экскреции. Оказалось, что при высоком типе экскреции эффективность лечения достоверно выше.

Математическим способом – методом кластерного анализа выявлена зависимость результатов лечения от ряда показателей течения ХПН, что также является прогностическим методом.

Предлагаются два взаимодополняющих метода прогнозирования эффективности энтеросорбции у больных ХПН: первый, основанный на определении типа экскреции уремических токсинов в тощей кишке (метод требует зондирования тощей кишки) и второй метод, основанный на учете ряда клинико-лабораторных показателей течения ХПН (метод неинвазивный).

Показания и противопоказания к применению метода

Установить тип экскреции уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки можно по соотношению концентрации названных веществ в крови и соке кишки. Содержимое тощей кишки можно получить только путем ее зондирования.

Показанием для зондирования тощей кишки с целью исследования концентрации уремических токсинов в ее соке является наличие у пациента признаков ХПН ПА – ПБ стадии (классификация С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко, 1976 г.).

Противопоказаниями для зондирования тощей кишки является тяжесть состояния больного, наличие указаний в анамнезе на язвенную болезнь или другую патологию желудочно-кишечного трак-

¹ Б.Г.Лукичев, И.Ю.Панина. Прогнозирование эффективности энтеросорбции при хронической почечной недостаточности: пособие для врачей. Под редакцией С.И.Рябова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого Совета МЗ РФ от 28 ноября 2000 года. Протокол №5.

та, при которой процедура зондирования может способствовать возникновению кровотечения.

Противопоказаний для прогнозирования эффективности энтеросорбции на основании показателей, характеризующих течение ХПН, не существует.

Материально-техническое обеспечение метода. Для исследования содержания уремических токсинов в содержимом тощей кишки необходимо произвести ее зондирование. Процедура не требует специально оснащенного помещения и может быть произведена непосредственно в больничной палате. Необходим зонд (рис. 1) ТУ 16.500.026-84Е (АО «Мед Сил», г. Мытищи, Московская обл.) № гос. регистрации 84/1217-37 со следующими параметрами: наружный диаметр зонда – 4 мм, внутренний диаметр – 3 мм, длина зонда – 1,6 м. На вводимом конце зонда должен быть оливообразный металлический наконечник, который способствует лучшему прохождению зонда по желудочно-кишечному тракту. Контроль за местонахождением зонда осуществляется рентгенологически (рис.2) или путем рН -метрии содержимого, выделяющегося по зонду.

ЭС проводится с использованием энтеросорбентов марки СКН, СУМС-1 (№ гос. регистрации 94/294/15; 93/174/7).

Описание метода. Для прогнозирования эффективности применения ЭС у больных ХПН предлагается сочетание двух методов:

1. Определение типа экскреции уремических токсинов в тощей кишке. С этой целью необходимо проведение зондирования тощей кишки по специальной методике (см. ниже).

2. Расчетная методика, основанная на результатах применения кластерного анализа в ретроспективной оценке эффективности применения энтеросорбции у большого количества больных ХПН. Данная методика основана на прогностическом значении ряда клинико-лабораторных показателей течения ХПН.

Методика зондирования тощей кишки. За 12 часов до процедуры больному не рекомендуется принимать пищу. Для зондирования используется зонд с металлическим наконечником в виде оливы на конце длиной 1,6 м, двухканальный (рис. 1). Введение зонда производится по методике дуоденального зондирования. При этом имеет практическое значение скорость введения зонда. Установлено, что переносимость процедуры и, соответственно, ее конечный результат – получение кишечного сока лучше при медленном введении зонда. Время пассажа зонда в среднем должно составлять 2,5–3 часа. Окончательное местоположение зонда должно верифицироваться рентгенологически и путем

лакмусового контроля (рис. 2). Содержимое тощей кишки аспирируется в течение 15–30 минут. В полученном кишечном соке и сыворотке крови исследуют содержание креатинина, мочевины, мочевой кислоты, среднемолекулярных олигопептидов.

Расчет типа экскреции уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки производится по соотношению концентраций креатинина в сыворотке крови и кишечном соке. Если концентрация креатинина в кишечном соке превышает 50% от ее величины в сыворотке крови, то следует считать, что у пациента высокий тип экскреции. Эффективность ЭС у больных с высоким типом экскреции значительно выше.

Обоснованием обсуждаемого положения служит механизм действия ЭС при ХПН. Установлено, что наибольшая концентрация уремических токсинов имеется в проксимальных отделах тонкого кишечника, в то же время в его дистальных отделах концентрация уремических токсинов значительно ниже, а в толстом кишечнике еще ниже. Эта закономерность объясняется экскрецией уремических токсинов в тонком кишечнике и их обратным всасыванием в толстом кишечнике. Фиксация уремических токсинов на поверхности энтеросорбента с последующим выведением из организма прерывает процесс обратного всасывания их в кровь из кишечника. Отсюда понятно, что чем выше экскреция уремических токсинов в тонком кишечнике, тем больше их элиминация из организма.

Поскольку далеко не всегда возможно определение типа экскреции уремических токсинов в тощей кишке из-за тяжести процедуры зондирования, то предлагается косвенный метод прогнозирования эффективности ЭС, основанный на результатах ретроспективного изучения результатов лечения методом кластерного анализа сходных по определенным параметрам групп больных ХПН. Кластерообразующими данными явились:

1. Концентрации в крови креатинина, мочевины, среднемолекулярных олигопептидов, мочевой кислоты, холестерина, α -холестерина, триглицеридов.

2. Клинические показатели: длительность и выраженность гипертонии, длительность ХПН, частота обострений хронического гломерулонефрита, выраженность гастроэнтеропатии и кожного зуда.

Для уточнения исходных клинических данных сравнивали между собой группы с позитивным и негативным эффектом ЭС. Ниже представлены показатели ХПН, при которых применение ЭС представляется эффективным.

На основании проведенного кластерного анализа исходных перед началом ЭС клинико-лабораторных показателей больных ХПН можно

выделить следующие критерии прогнозирования эффективности ЭС:

1. Концентрация креатинина в крови 0,48–0,55 ммоль/л
2. Концентрация мочевины в крови 19–22 ммоль/л
3. Скорость клубочковой фильтрации 14–21 мл/мин.
4. Артериальное давление 150–155 / 85–88 мм.рт.ст.
5. Длительность заболевания 88–140 месяцев.
6. Длительность ХПН 32–44 месяца.

Представляется целесообразным повторить, что данный метод прогнозирования эффективности ЭС у больных ХПН не учитывает особенностей экскреции уремических токсинов из крови в желудочно-кишечный тракт у конкретного пациента, знание которых может существенно улучшить прогнозирование. Поэтому желательно сочетать результаты данной расчетной методики с определением типа экскреции уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки. Применение указанных методик отдельно друг от друга несколько снижает точность прогнозирования.

Эффективность применяемого метода. В основу метода определения типа экскреции уремических токсинов положены данные, полученные на экспериментальных животных, у которых при ХПН увеличивается концентрация уремических токсинов в содержимом желудочно-кишечного тракта. Причем наибольшая концентрация названных токсинов определялась в содержимом проксимальной трети тонкого кишечника.

Анализ соотношения концентраций уремических токсинов в крови и соке тощей кишки больных ХПН позволил выявить два типа экскреции уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки. На основании результатов исследования концентраций у 88 больных ХПН со статистически одинаковой концентрацией в крови креатинина, мочевины, среднемолекулярных олигопептидов, мочевой кислоты установлено, что концентрация названных веществ в кишечном соке у лиц с высоким типом экскреции на 42%, больше по креатинину, на 38% больше по мочевины и на 62% больше по среднемолекулярным олигопептидам (вышеприведенные данные имеют высокую степень статистической разницы). Нами установлено, что выявленная закономерность в выделении типов экскреции уремических токсинов прослеживается у больных с ХПН ПА, ХПН ПБ, ХПН ПИА стадии, и лишь у пациентов с ХПН ПБ стадией различия нивелируются.

Эффект энтеросорбции (использовался уголь СКН -2 в дозе 90–100 мл/сутки) оценивался после

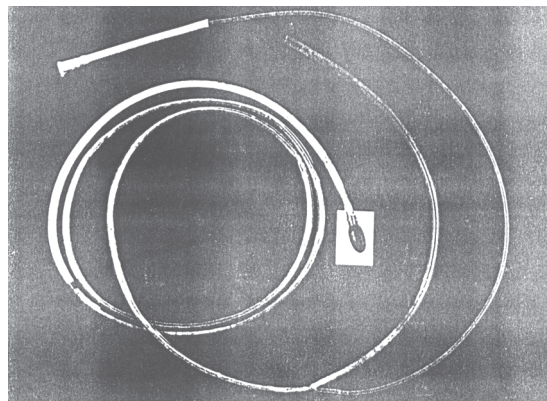


Рис. 1. Зонд для зондирования тощей кишки.

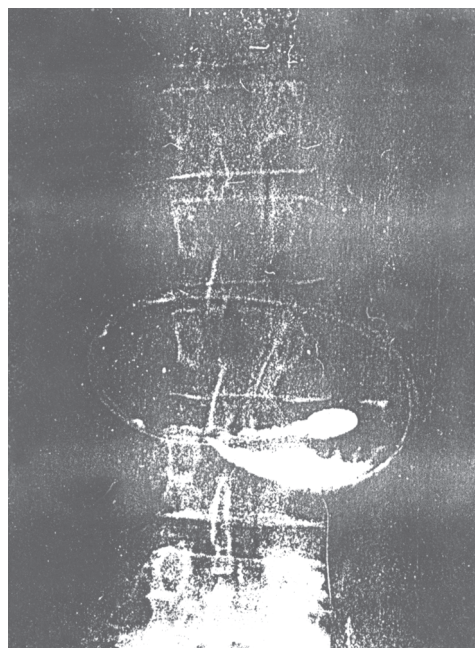


Рис. 2. Рентгенограмма брюшной полости с изображением зонда, находящегося с тощей кишке.

10-дневного курса лечения. За положительный эффект лечения принималось снижение креатинина на 10 и более процентов от исходного уровня креатининемии перед началом курса энтеросорбции. Стабилизирующим эффектом считали отсутствие нарастания креатининемии и выраженный регресс субъективных проявлений. Отрицательным эффектом называли наличие дальнейшего прогрессирования креатининемии и усугубление уремического симптомокомплекса. Перед началом курса ЭС у всех больных был определен уровень экскреции уремических токсинов. Положительный эффект от ЭС был зафиксирован у 27% больных в группе с высоким уровнем секреции уремических токсинов и у 12% больных в группе с низкой секрецией, стабилизирующий эффект соответственно у 67% и 52%, отрицательный эффект соответственно у 6% и 36%.

Анализ корреляционной зависимости между первичным эффектом ЭС и уровнем уремических токсинов в соке тощей кишки, проведенный

раздельно в группе больных с высокой секрецией уремических токсинов и в группе с низкой секрецией уремических токсинов (в качестве статистического метода был использован метод корреляционных отношений), выявил высокодостоверную связь между вышеназванными показателями в группе больных с высокой экскрецией уремических токсинов и отсутствие таковой в группе с низкой экскрецией.

Ретроспективное изучение эффективности энтеросорбции у пациентов с разной степенью выраженности ХПН на основании динамики клинико-лабораторных показателей изучались у 263 больных. Нам представилось целесообразным исследовать динамику жалоб и лабораторных показателей, характерных для ХПН. Выраженность жалоб оценивалась полуколичественно в 4-балльной системе (отсутствие жалоб – 0 баллов, минимальные жалобы – 1 балл, жалобы средней интенсивности – 2 балла, выраженные жалобы – 3 балла). Оценку выраженности клинико-лабораторных показателей производили до начала ЭС, через 10 и 30 дней, 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев после начала ЭС.

Применение ЭС уже через 10 дней приема угля приводит к статистически достоверному снижению выраженности большинства симптомов уремии. Достоверно снижается интенсивность головных болей, выраженность отеков, улучшается аппетит, уменьшаются тошнота и рвота, выраженность поносов и болей в животе, интенсивность кожного зуда, уменьшается слабость, уменьшаются нарушения сна и интенсивность кожного зуда. Не изменялась выраженность уремической полинейропатии. Частота и выраженность жалоб на запоры на фоне ЭС существенно не изменялись.

Динамика выраженности изучаемых показателей через месяц лечения ЭС изменилась следующим образом: достоверно сохранился достигнутый

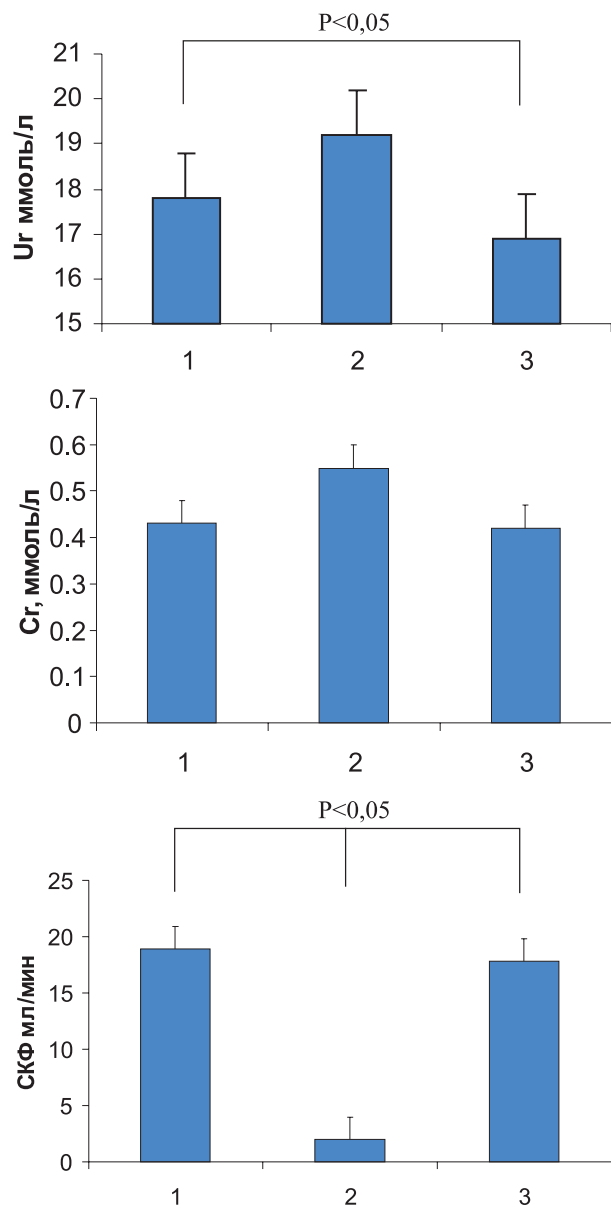


Рис. 3. Динамика концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации на фоне ЭС (1), после ее отмены (2), при повторном назначении (3).

Динамика клинико-лабораторных показателей больных ХПН на фоне лечения ЭС ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Периоды наблюдения							
	0	10 дн.	30 дн.	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес
n	263	229	205	62	48	30	22	12
Масса тела	68.4±0.9	67.4±1.0	68.3±1.0	691.7	69±2	70.1±2.4	71.4±3	70.5±3.7
Диурез	1.6±0.04	1.72±0.04**	1.77±0.04	1.980.06	2.04±0.09	2.05±0.13	2.03±0.13	2.1±0.1
Креатинин крови	0.59±0.02	0.55±0.02**	0.55±0.02**	0.54±0.02	0.59±0.03	0.63±0.04	0.58±0.03	0.64±0.05
Мочевина крови	22.5±0.7	20.0±0.6	19.3±0.6	19.3±0.9*	20.3±1.0*	21.8±1.5*	20±1.5	22.3±2.3
Эритроциты	3.41±0.05	3.42±0.06	3.43±0.06	3.82±0.07*	3.77±0.08*	3.8±0.09*	3.85±0.11	4.1±0.12
Гемоглобин	107±1.5	108.3±1.7	109.1±1.5	119.6±2.1	117.2±2.2*	118.4±2.6*	110.5±3.9	127.2±3.6
Белки крови	69.2±0.6	70.1±0.7	70.9±0.6	71.8±1.0	72.9±0.9*	72±0.7*	72±0.7*	72.2±0.8
Альбумины крови	53.4±0.4	54.2±0.5	53.6±0.5	57.8±0.8	59.0±0.9	58.8±0.9	60±0.8	62.1±0.7
А/Г коэффициент	1.17±0.02	1.2±0.02*	1.17±0.02	1.29±0.03	1.9±0.03	1.28±0.02	1.3±0.02	1.3±0.03
Клубочк. фильтрация	13.9±0.7	14.6±0.6	14.8±0.7	14.1±1.1	13±1.4	11.2±0.9	11.14±0.9	12.1±1.7
СМ 1-7	2832.2±243	1960±125	1811±119	-	-	-	-	-
СМ 2-5	1845±186	1136±98	1347±210*	-	-	-	-	-
Мочевая кислота	0.51±0.01	0.48±0.03	0.47±0.02	0.32±0.01	0.43±0.1	0.32±0.02	0.33±0.01	0.32±0.02

Примечание: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$

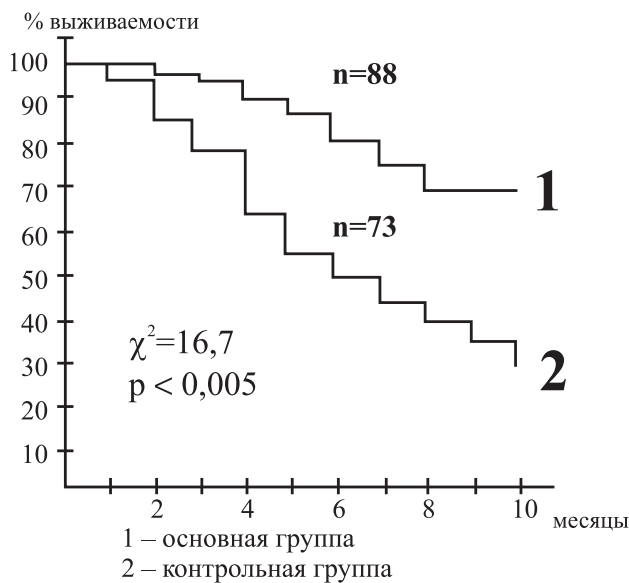


Рис. 4. Актуариальная выживаемость больных с ХПН на фоне ЭС по сравнению с контрольной группой.

положительный эффект в снижении интенсивности головных болей, нарушений сна, зуда, слабости, нарушения аппетита, тошноты, рвоты, поноса, болей в животе (по отношению к исходному состоянию). По-прежнему не было динамики в интенсивности проявлений уремической полинейропатии, жалоб на запоры. Средняя выраженность отеков статистически не отличалась от исходных цифр. Результаты наблюдения за динамикой частоты и выраженности жалоб больных ХПН (всей группы в целом) в последующие временные интервалы (месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, год и 18 месяцев) свидетельствуют о том, что достигнутый за счет ЭС клинический эффект сохранялся. Результаты наблюдения за динамикой лабораторных показателей изучаемой группы представлены в таблице, из которой следует, что спустя 10 дней после начала ЭС достоверно снизились уровни креатинина и мочевины крови: соответственно креатинин крови с $0,59 \pm 0,02$ ммоль/л до $0,55 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,01$), мочевина крови с $22,5 \pm 0,7$ ммоль/л до $20 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,01$). Концентрация СМТ крови на фоне ЭС имела тенденцию к снижению следующим образом: СМТ 1–7 фракций с 2832 ± 243 ммоль/л до 1960 ± 123 ммоль/л, СМТ 2-5 фракций с 1845 ± 186 ммоль/л до 1136 ± 98 ммоль/л. Концентрация мочевой кислоты в крови спустя 10 дней лечения ЭС существенно не изменилась.

Величина клубочковой фильтрации спустя 10 дней лечения ЭС достоверно ($p < 0.05$) увеличилась с $13,9 \pm 0,7$ мл/мин до $14,6 \pm 0,6$ мл/мин. Остались на прежнем уровне концентрация общего белка крови, альбуминов и А/Г коэффициента. Не

изменились концентрация гемоглобина и число эритроцитов крови.

Спустя месяц после начала ЭС остаются на достигнутом уровне концентрации: креатинина ($0,55 \pm 0,02$ ммоль/л) и мочевины ($19,3 \pm 0,6$ ммоль/л), СМТ 1-7 фр. (1811 ± 119 мкмоль/л) и СМТ 2-5 фр. (1347 ± 210 мкмоль/л), общий белок крови ($70,9 \pm 0,6$ г/л), альбумины крови и А/Г коэффициент (соответственно $53,6 \pm 0,5$ г/л и $1,17 \pm 0,02$), гемоглобин ($109,1 \pm 1,5$ г/л), число эритроцитов ($3,43 \pm 0,06 \times 10^9$ кл/л). Сохраняется достигнутый к 10-му дню уровень клубочковой фильтрации ($14,8 \pm 0,7$ мл/мин). Достоверно ($p < 0.05$) снижается концентрация мочевой кислоты с $0,51 \pm 0,01$ ммоль/л (исходно) до $0,47 \pm 0,02$ ммоль/л. Некоторое нарастание показателей азотемии наблюдается после 6 месяцев лечения ЭС: уровень креатининемии и мочевины крови практически возвращаются к исходной концентрации. Следует отметить факт стабильности показателей белкового обмена и массы тела в течение всего периода лечения ЭС. Данный факт, на наш взгляд, свидетельствует об отсутствии источника влияния ЭС на организм больного.

Нам представилось целесообразным обобщить результаты наблюдения за динамикой уровня креатинина и мочевины крови у больных ХПН на фоне лечения ЭС, ее отмены и повторного назначения. Следует отметить, что подобные действия осуществлялись сугубо по субъективным причинам (недопоставка энтеросорбента, личные обстоятельства больного и т.д.) и ни в одном случае не имели направленного действия со стороны лечащего врача. Как видно из рис. 3, отмена ЭС приводила к статистически достоверному увеличению уровня креатинина и мочевины. Повторное назначение ЭС приводило к достоверному снижению названных показателей после 10 дней лечения. Оценка динамики клубочковой фильтрации представляется неоднозначной с одной стороны в силу обратной зависимости этого показателя от уровня креатининемии (исследование СКФ с помощью инулина не применялось), с другой стороны не имеется данных, которые отвергали бы возможное улучшение функции нефрона в условиях снижения уремического эндотоксикоза.

Исследование актуариальной выживаемости больных ХПН на фоне лечения энтеросорбцией

Метод актуариальной (функциональной) выживаемости (АВ) широко применяется в нефрологии для интегральной оценки результатов лечения различными методами и позволяет вычислить количественные характеристики эффективности терапии в виде процента больных, не выбывших за

избранный временной интервал из изучаемой и контрольной групп. АВ была определена в группе, состоящей из 88 больных ХПН разной степени выраженности и включавшей пациентов с различными заболеваниями.

АВ у исследуемой группы больных ХПН, получающих ЭС, оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе ($t = 16,7, p < 0,001$). Из рис.4 следует, что спустя 3 месяца лечения в исследуемой группе осталось 99% больных, в то время как в контрольной группе за указанный промежуток вре-

мени осталось 82% больных. Спустя 6 месяцев лечения в контрольной группе осталось 58% больных, а в исследуемой 87%. Через 9-месячный интервал в исследуемой группе было 75% больных, а в контрольной группе 40% .

В заключение следует отметить, что эффективность применения энтеросорбции у больных ХПН может быть существенно повышена за счет правильного прогнозирования назначения этого вида терапии.

Поступила в редакцию 18.12.2004 г.