

¹Бухмин А.В., ¹Россихин В.В., ¹Мегера В.В., ²Осипов П.Г.,
³Суманов С.В.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»

³ Харьковская областная детская клиническая больница №1

ОПТИМИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ДИЕТИЧЕСКОЙ ДОБАВКИ ЛАКТИАЛЕ®-УРО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОКСАЛАТНОЙ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ (диагностические и лечебные аспекты)

Введение. Кристаллурия - вариант мочевого синдрома, при котором по результатам лабораторных исследований в моче обнаруживается повышенное содержание кристаллов солей. В повседневной практике врача данный симптом отмечается практически у каждого третьего ребенка. Удельный вес кристаллурий в структуре детской нефрологической патологии превышает 60% [2].

Наиболее распространенной является оксалатная и оксалатно-кальциевая кристаллурия, на долю которой приходится 75,0–80,0% [5, 7]. Длительная кристаллурия приводит к изменениям функционального состояния почек или структурным сдвигам на уровне различных отделов нефрона.

Согласно эпидемиологическим исследованиям оксалатно-кальциевые нефропатии составляют 14% среди заболеваний органов мочевыделительной системы у детей [15].

Значительную роль в генезе кишечной гипероксалурии играет дисбактериоз кишечника, в результате которого снижается количество колоний бактерий *Oxalobacter formigenes*, которые расщепляют около 50% экзогенного оксалата. Отсутствие или уменьшение *Oxalobacter formigenes* в

кишечнике способствует повышению доступности оксалата для абсорбции и повышению его концентрации в крови и моче [9,14].

Данный микроорганизм вырабатывает фермент оксалил-СоА-декарбоксилазу, который приводит к деградации оксалатов, что оказывает влияние на регуляцию гомеостаза оксалата, предотвращая его абсорбцию в кишечнике. Результаты исследований, выполненные Troxel S. A. et al. в 2003 г. в США, указывают на наличие связи между присутствием *O. formigenes* в кишечнике и развитием гипероксалурии [20]. В последние годы появились исследования об эффективности использования у больных, страдающих оксалурией, пробиотиков. В литературе есть указания на эффективность использования молочнокислых бактерий в терапии лиц, страдающих оксалурией. В частности, в ряде зарубежных исследований показано, что использование молочнокислых бактерий (*Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium breve*) в комплексном лечении с диетотерапией способствует снижению уровня оксалурии, что, по данным авторов, является основой для рекомендации использования пробиотиков совместно с диетой.

Интересной комплементарной лекарственной группой при лечении дисметаболической нефропатии и инфекций мочевых путей являются пробиотики и диетические добавки (ДД). Примером подобной ДД является Лактиале® Уро* - комплекс пробиотических культур *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus plantarum* ($5,0 \times 10^8$ колониеобразующих единиц)) с витамином А (160мкг) и экстрактом клюквы, которая содержит 18 мг (mg) проантоцианидина. *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus plantarum* высокоактивны относительно распространенных в мочевыделительной системе патогенов - *E.coli* и *Enterococcus faecalis*.

* Изготовлено АДМ Протексін Лімітед, Лопен Хед, Сомерсет, TA13 5Джейейч, Великобритания /ADM Protexin Limited, Lopen Head, Somerset TA13 5JH, United Kingdom для АО "Фармак", Украина.

Свойство штаммов лактобактерий тормозить рост патогенных и условно-патогенные микроорганизмы показаны в работах разных авторов. Есть данные, которые доказывают антибактериальную активность *Lactobacillus acidophilus* в отношении грампозитивных и грамотрицательных возбудителей (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.). При этом *Lactobacillus acidophilus* способствует оптимизации процессов синтеза бактериями кишечника витаминов группы В (В₅ и В₁₂), повышая иммунологическую реактивность организма [3,6,13].

Диетических добавок (ДД), содержащих экстракт клюквы и рекомендуемых для лечения инфекций мочевыводящих путей, достаточно много. В детской практике разрешены ДД Урофлор, Уромакс, Уринал-акут, Фитолизин-Актив [1, 4, 12,19].

В состав клюквы входит огромное количество различных соединений: макро- и микроэлементов (K⁺, P, Ca²⁺, K⁺, Mg²⁺, Fe^{+3,+2}, Zn²⁺, Se^{+4,+6}), органических кислот, флавоноидов, иридоидных гликозидов, антоцианидинов. Результаты многочисленных экспериментальных исследований говорят о том, что активными компонентами клюквы являются проантоцианидины, относящиеся к группе танинов и выполняющие в растениях защитную функцию [8, 21]. Проантоцианидины препятствуют прилипанию бактерий к стенке мочевого пузыря [11,17,18]. Применение препаратов клюквы для профилактики рецидивов ИМП сопоставимо по эффективности и безопасности с антибактериальными и противовоспалительными (НПВС) ЛС [14].

Цель работы – установить особенности клинико-лабораторных проявлений дисметаболической оксалатной нефропатии у детей и динамику симптомов заболевания при включении в терапевтическую схему ДД Лактиале®-Уро.

Методы исследования основаны на проведении сравнительного клинического, лабораторного и инструментального исследований 42 детей в возрасте от 5 до 14 лет, страдающих оксалатной нефропатией до лечения и после проведенного 45 дневного курса терапии. Девочек было 31, мальчиков – 11. Из пациентов (n=42) были сформированы 2 группы: контрольная (n=20) и основная (n=22). Обе группы были сопоставимы по возрастно-половому составу включенных в них больных.

В контрольной группе применяли маломинерализованную воду из расчета 3 мл. на 1 кг. массы тела с температурой 38-40 градусов 3 раза в день за 15 минут до еды.

В основной группе, помимо обильного потребления воды, назначалась ДД Лактиале® Уро по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней. 9 детей этой группы в возрасте до 12 лет принимали Лактиале® Уро по 1 капсуле в сутки. Через 2 недели приема ДД делался 3-х-дневный перерыв, а затем прием пробиотика возобновлялся.

Всем детям проводили стандартное клинико-anamnestическое и лабораторное обследование, оценку результатов которого осуществляли до и спустя 1,5 месяца от начала лечения.

Результаты:

При первичном обследовании 8 (19%) детей предъявляли жалобы на периодические боли в животе, 3 (7,1%) – на боли в поясничной области.

У 38 (90,4%) детей в общем анализе мочи выявлена оксалурия, у 23 (54,7%) в осадке мочи отмечена микрогематурия, 3 (7,1%) детей имели микропротеинурию, 18 (42,8%) высокую плотность мочи, у 8 (19%) детей наблюдали лейкоцитурию. Средняя величина суточной экскреции оксалатов у пациентов этих групп составила соответственно 102 ± 10 мг/л и 98 ± 8 мг/л ($p > 0,05$).

По данным УЗИ у 10 (23,8%) – выявлено очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы.

Таблица 1

Динамика клинико-инструментальных показателей в основной группе детей (n=22) и группе сравнения (n=20)

Жалобы и показатели (n,%)	Группа сравнения (n=20)		Основная группа (n=22)	
	Лечение (6 недель водный режим)		Лечение (водный режим+ Лактиале®-Уро, 6 недель)	
	До прохождения курса лечения	Показатели после 6 недель лечения	До прохождения курса лечения	Показатели после 6 недель лечения
периодические боли в животе (n=4; 19%)	2	1	2	-
боли в поясничной области (n=3; 7,1%)	1	1	2	-
в общем анализе мочи выявлена оксалурия (n=38; 90,4%)	19	4	19	-
в осадке мочи отмечена микрогематурия (n= 23; 54,7%)	10	1	13	1
микропротеинурия (n=3; 7,1%)	2	-	1	-
высокая плотность мочи (n=18; 42,8%)	8	3	10	-
детей наблюдали лейкоцитурия (n= 8; 19%)	2	-	6	-
по данным УЗИ - очаговое повышение эхогенности	4	Значительное снижение эхогенности	6	Значительное снижение эхогенности

почечной паренхимы (n=10; 23,8%)		почечной паренхимы n=2		почечной паренхимы n=5
--	--	------------------------------	--	------------------------------

На момент окончания цикла лечения (45 суток) лишь 2 (4,7%) ребенка жаловались на боли в животе и поясничной области, у 2 (4,7%) детей в осадке мочи выявлялась микрогематурия, у 4 (9,5%) детей регистрирована оксалурия, 3 (7,1%) детей имели высокую плотность мочи, дети с микропротеинурией и лейкоцитурией не выявлялись.

По данным УЗИ у всех детей с ранее выявленными изменениями почечной ткани степень их выраженности значительно уменьшилась (у 7-ми из 10-ти).

При этом, результаты при дополнительном применении при лечении детей с оксалурией ДД Лактиале®-Уро значительно лучше, чем при использовании лишь водного режима. Так, оксалурия через 1, 5 месяца лечения исчезла у всех 19 пациентов, принимавших Лактиале® -Уро, а в группе сравнения - у 15 из 19-ти; у всех детей основной группы исчезли боли в брюшной полости и области поясницы; снижение эхогенности почечной паренхимы при УЗИ отмечено у 5-ти (83%) из 6 пациентов основной группы; тогда как в группе детей, соблюдавших лишь водный режим улучшение УЗ-картины (снижение эхогенности паренхимы) отмечено лишь в 50% (у двух девочек из 4-ех).

Особое значение в формировании кристаллурии имеет качественное состояние, т.е. физико-химические свойства белка мочи. В норме он находится в состоянии золя, которое поддерживается протеолитическими ферментами при определенном уровне их активности. Важную роль в кристаллообразовании играет рН мочи, который значительно влияет на активность протеолитических ферментов, определяющих состояние белков в виде золя.

Проведено исследование протеолитической активности (у детей старше 12 лет) - одного из важнейших звеньев патогенеза дисметаболической нефропатии, выражающейся кристаллурией. Протеолитическую активность крови изучали по избирательному цитолизу органоидов у 17 детей – у 7-ми из группы контроля (пациенты, потребляющие маломинерализованную воду) и у 10-ти пациентов основной группы.

С этой целью мазки периферической крови пациентов инкубировали во влажной камере в течении 30 минут при $t=18-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего проводили фиксацию и окраску мазков по Романовскому-Гимзе. Идентифицировали 100 лейкоцитов нейтрофильного ряда, определяли степень активации протеаз по признакам аутолиза внутриплазматических структур. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались методом математической статистики с учетом достоверности по уровню критерия Стьюдента (при $P<0,05$).

На момент обращения в обеих группах было выявлено значительное повышение уровня протеолитической активности нейтрофилов, так в контрольной группе он составил $1,46\pm 0,03$ усл. ед., что превышало норму на 28%, а в основной – $1,45\pm 0,08$ усл. ед., что было выше на 27,4% ($P_1<0,01$).

На 10-е сутки показатели активности в обеих группах существенно не снижались, и к 15-м суткам показатели контрольной группы превышали норму на 22%, а превышение показателей основной группы составило 16,7% с понижением первоначальных показателей на 10,7% ($P_1<0,05$, $P_2>0,05$).

Тридцатые сутки исследований явились переменными сроками для основной группы, когда снижение показателей протеазной активности с момента обращения составило 23,9% ($P_2<0,05$), превышая, таким образом, норму на 3,5% ($P_1>0,05$). В эти сроки показатели контрольной группы превысили норму на 15,8% ($P_1<0,05$), понизившись на 12,2% ($P_1>0,05$).

К 45-м суткам показатели протеазной активности нейтрофилов в основной группе практически не отличались от нормальных, превышая контроль на 0,8% ($P_1 > 0,05$, $P_2 < 0,01$), в то время как в контрольной группе протеазная активность превышала норму на 8,7% ($P_1 > 0,05$, $P_2 < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Показатели протеолитической активности нейтрофилов (усл.ед.)

Группы наблюдений	Сроки наблюдений (сутки)					
	На момент начала лечения	10-е	15-е	20-е	30-е	45-е
Контрольная (n=7)	1,46±0,03	1,47±0,06	1,39±0,06	1,35±0,03	1,31±0,04	1,24±0,03
	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 > 0,05$
		$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$
Основная (n=10)	1,45±0,08	1,40±0,04	1,33±0,06	1,25±0,04	1,19±0,02	1,14±0,05
	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
		$P_2 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,01$
Норма (n=6)	1,14±0,07					

P_1 - достоверность по отношению к контролю. P_2 - достоверность по отношению к показателям на момент обращения.

Исходя из вышеприведенного, применение ДД Лактиале®-Уро позволяет существенно снизить уровень протеазной активности к 30-м суткам, с последующей нормализацией к 45-м. Таким образом, Лактиале®-Уро может быть рекомендована к широкому использованию в детской

нефроурологической практике лечения пациентов с оксалурией и, вероятно, мочекаменной болезнью.

Практически у 3/4 (76,5 %) пациентов, принимавших Лактиале®-Уро, наблюдалось значимое снижение суточной экскреции оксалатов, превышающее 20 % (в контроле таких больных было лишь 33,3 %, $p < 0,05$).

Ни у одного ребенка не наблюдались явления плохой переносимости ДД Лактиале®-Уро, что потребовало бы отмены пробиотика.

Выводы:

1. Лечение детей с использованием ДД Лактиале®-Уро способствует улучшению клинико-лабораторных показателей и позволяет добиться значительно более полного лечебного эффекта при дисметаболической нефропатии (оксалурия).
2. Полученные положительные результаты применения пробиотика Лактиале®-Уро диктуют необходимость углубленного исследования роли биоценоза кишечника в патогенезе дисметаболической нефропатии.

Литература

1. Абеулова Б.А. Лечение хронической инфекции мочевой системы у девочек // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11 – С. 442-444.
2. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Дисбиотические состояния и лечебные мероприятия при них // Вестн. РАМН. – 2015. – № 12. – С. 23-29.
3. Кайбышева В. О., Никонов Е. Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(3):45-54.
4. Клинический протокол пиелонефрит у детей. Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК N23 от 12 декабря 2013 года.
5. Мазанкова Л.Н., Павлова Л.А., Чеботарева Т.А. Бифиформ: новые аспекты применения при ОРВИ у детей // Фарматека. – 2005. – № 1. – С. 69-71.
6. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по применению пробиотиков в педиатрической практике. - К., 2013.- 30 с.

7. Николаева Т.Н., Зорина В.В., Бондаренко В.М. Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2014. – № 4. – С. 39-43.
8. Сычев Д.А. Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога/ Урология., № 2., 2011., С.46-48.
9. Gill H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits // Adv. Exp. Med. Biol. – 2008. – 606. – 423-54.
10. Gbinigie O.A., Spencer E.A., Heneghan C.J., Lee J.J., Butler C.C. Cranberry Extract for Symptoms of acute, Uncomplicated Urinary Tract Infection: A Systematic Review. Antibiotics. 2021. 10. 12. <https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10010012>].
11. Howell A.B., Botto H., Combescure C., Blanc-Potard A.B., Gausa L., Matsumoto T., et al. Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infect. Dis. 2010. 10. 94.
12. Jonkers D., Stockbrugger R. Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2017. – 26, Suppl. 2. – 133-48.
13. Johnson C.L., Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. Pediatrics. 2012;129:950–960.
14. Kaufman D.W., Kelly J.P., Curhan G.C., Anderson T.E., Dretler S.P., Preminger G.M. et al. Oxalobacter formigenes May Reduce the Risk of Calcium Oxalate Kidney Stones. J Am Soc Nephrol. 2008 Jun; 19(6):1197–1203.
15. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation // Trends Immunol. – 2015. – 26. – 326-333.
16. Kligler B., Cohrssen A. Aliment Pharmacol Ther Probiotics // Am. Fam. Physician. – 2008. – 78. – 1073-1078.
17. Lavigne J.P., Bourg G., Combescure C., Botto H., Sotto A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic Escherichia coli virulence after consumption of commercial Vaccinium macrocarpon (cranberry) capsules. Clin. Microbiol. Infect. 2008. 14(4). 350-5.
18. Liu Y., Gallardo-Moreno A.M., Pinzon-Arango P.A., Reynolds Y., Rodriguez G., Camesano T.A. Cranberry changes the physicochemical surface properties of E. coli and adhesion with uroepithelial cells. Colloids Surf B Biointerfaces. 2018. 65(1). 35-42.
19. Phadke K., Goodyer P., Bitzan M. Manual of Pediatric Nephrology // Springer-Verlag. –Berlin, Heidelberg., 2014. – P. 238–254.

20. Troxel S. A., Floch M.H., Hong-Curtiss J. Probiotics and functional foods in gastrointestinal disorders // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2003. – 3. – 343-350.
21. Yokozawa T., Dong E., Kawai Y., Gemba M. Protective effect of some flavonoids on the renal cellular membrane // Exp. Toxic. Pathol.-1999.- V. 51.-P. 9-14.