

© Коллектив авторов, 2004

Е.А. Гордеева¹⁾, Н.В. Алексеева²⁾, И.Я. Конь¹⁾, О.К. Ботвицьев³⁾,
И.П. Дунаева⁴⁾, Л.В. Будакова³⁾, Н.В. Авдеенко³⁾, Ю.А. Лысиков¹⁾,
В.М. Коденцова¹⁾, О.А. Вржесинская¹⁾

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ЭНТЕРОСГЕЛЬ У ДЕТЕЙ С ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НЕФРОПАТИЯМИ

¹⁾ ГУ НИИ питания РАМН; ²⁾ кафедра педиатрии № 2 РГМУ; ³⁾ кафедра педиатрии ФГПОВ ММА им. И.М. Сеченова; ⁴⁾ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

Дисметаболические нефропатии (ДН) — большая группа заболеваний почек, обусловленных нарушением метаболизма щавелевой, аскорбиновой кислот, пуринов и др. [1].

Первичные ДН встречаются достаточно редко (1 на 10—20 тыс. детей). В то же время распространенность вторичных ДН значительно выше и составляет от 1 до 32—42 на 1000 детского населения [2].

ДН относятся к мембранопатиям — состояниям, при которых происходит повреждение фосфолипидного структурного компонента клеточных мембран. Следствием повреждения липидной фазы цитомембранных почечных каналцев являются кальциурия, фосфатурия, липидурия, повышение экскреции продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и др.), а также значительное повышение в моче активности ряда ферментов — щелочной фосфатазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы, фосфолипаз А и С [3—5].

Общими принципами лечения ДН, наряду с диетотерапией (стол № 5 с исключением или ограничением продуктов, содержащих большое количество щавелевой, аскорбиновой кислот и пуринов), и стимуляцией диуреза за счет увеличения приема жидкости (1—2 л в зависимости от возраста), является назначение ряда лекарственных средств, обладающих антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием (димефосфон, витамины А, Е и группы В) и препаратов, способных нормализовать обмен кальция в организме (ксидифон).

Вместе с тем в последние годы в литературе появились данные, указывающие на новый аспект патогенеза ДН, связанный с болезнями пищеварительного тракта. Показано, что воспалительные заболевания кишечника, поджелудочной железы и желчных путей могут приводить к избыточной абсорбции оксалатов, поступающих с пищей, и последующей оксалурии [6—8]. Имеются данные, что дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры увеличивают степень сорбции щавелевой кислоты из желудочно-кишечного тракта, что также приводит к нарастанию степени оксалурии [9, 10].

Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным включение в схему лечения ДН медикаментозных препаратов, которые, с одной стороны, способны нормализовать состав микрофлоры кишечника и функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта, а с другой — устранять патологические изменения, которые возникли в организме в результате усиления процессов ПОЛ [11]. К таким препаратам относятся, в частности, энтеросорбенты, одним из которых является специфический энтеросорбент Энтеросгель (ФС 42-3603-98, фирма «СИЛМА», Россия) — гидрогель метилкремниевой кислоты (полиметилсиликсан), адсорбирующий из кишечного содержимого вещества с молекулярной массой от 70 до 1000 Да, и, в частности, такие среднемолекулярные метаболиты, как мочевина, билирубин, холестерин и др., а также среднемолекулярные пептиды, но не связывающий белки и белковые комплексы [12].

Задачей настоящего исследования явилась оценка возможной эффективности энтеросорбента Энтеросгель в лечении ДН у детей в ходе открытого сравнительного медицинского наблюдения. Основным подходом при этом служила сравнительная оценка результатов клинико-лабораторной динамики течения ДН у детей, которые получали либо традиционную комплексную терапию, включающую назначение антиоксидантов, ксидифона и витаминов В₁, В₆, либо монотерапию Энтеросгелем.

В качестве критериев эффективности проводимой терапии использовали динамику клинических данных и клинико-bioхимических исследований. В комплекс клинико-биохимического исследования входило биохимическое исследование мочи, изучение ряда показателей ПОЛ и антиоксидантного статуса организма; микроскопия мочевого осадка и изучение активности процессов камнеобразования с помощью метода клиновидной дегидратации. В качестве показателя интенсивности ПОЛ использовали определение активности одного из мощных активаторов свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран — ферmenta ксантинооксидазы (КО), а также уровень экскреции с мочой продуктов ПОЛ [3, 13]. К ферментам, выполняющим роль антиоксидантов, наряду с железозависимой каталазой и селензависимой пероксидазой, относится медью зависимая супероксиддисмутаза (СОД) [14].

Таблица 1

Динамика активности КО и СОД в сыворотке крови у детей с ДН на фоне различной терапии

Группы детей	Время обследования	КО, ммоль/л/с	СОД, усл. ед.	СОД/КО
Здоровые дети		80—120	0,6—0,8	7
Основная (n=20)	до лечения	447,3±28,4	0,3±0,02	0,6
	после лечения	206,8±10,6*	0,6±0,01*	3*
Сравнения (n=30)	до лечения	343,9±12,9	0,4±0,01	1
	после лечения	215,5±11,2*	0,6±0,02*	3*

Здесь и в табл. 2: р *= 0,001 при сравнении показателей до и после лечения.

По данным ряда авторов, высокая активность КО и низкая активность СОД косвенно свидетельствуют о наличии мембраноdestructивного процесса [3, 4]. Исходя из изложенного, для характеристики антиоксидантного статуса организма использовали определение активности СОД в сыворотке крови, а также соотношение СОД и КО.

Под наблюдением находились 50 детей (26 девочек и 24 мальчика) в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 11±1 год) с ДН, находившихся на стационарном лечении в отделении нефрологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского.

Критериями включения детей в исследование служили следующие: 1) повышенное содержание оксалатов и/или уратов при биохимическом исследовании суточной мочи; 2) наличие оксалатной или уратной кристаллурии в разовых анализах мочи; 3) длительность заболевания не менее 3 лет.

Критериями исключения являлись следующие: 1) острый и хронический нефрит; 2) острые и хроническая почечная недостаточность; 3) наличие активного микробно-воспалительного процесса в органах мочевой системы.

Дети были разделены на 2 группы в зависимости от вида проводимой медикаментозной терапии. Основная группа детей включала 20 человек (11 девочек и 9 мальчиков), которым назначали в качестве монотерапии энтеросорбент Энтеросгель в виде суспензии (3-кратно в течение дня за 1,5—2 ч до еды или через 2 ч после еды, в дозе 15—45 г/сут в зависимости от возраста). Длительность проводимой терапии составила 2 недели.

Группу сравнения составили 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек), получавших стандартную терапию с использованием антиоксидантов (витамины А и Е), 2% раствора ксицифона, витаминов (В₁ и В₆). Суточная доза составляла для витамина А (3,44% раствор) 1,4 мг, для витамина Е (5% раствор) — 1—1,5 мг/кг, для витамина В₁ — 12,5—50 мг, для витамина В₆ — 25—50 мг. 2% раствор ксицифона назначали из расчета 3 мг/кг массы в день.

Активность КО в сыворотке крови изучали по методике Э.А. Юрьевой и соавт. [3], СОД определяли с помощью наборов фирмы SGM-Test Diagnostic (Швеция). Активность КО у здоровых детей составляет 80—120 мкмоль/л/с, активность СОД находится в пределах от 0,6 до 0,8 усл. ед.

Микроскопию мочевого осадка и определение перекисных соединений и липидов в моче проводили по методике [15].

Оценку активности процессов камнеобразования мочи осуществляли по методу клиновидной дегидратации Шатохиной — Шабалина [16]. Метод заключается в том, что к капле мочи обследуемых детей добавляют раствор альбумина, при этом в капле биологической жидкости происходит перераспределение растворенных в ней веществ. При этом белки, имеющие низкую осмотическую активность и большую молекулярную массу, вытесняются на периферию капли, а соли, обладающие высокой осмотической активностью, перемещаются к центру. Тест проводят с помощью диагностического набора «Литосистема», в состав которого входят тест-карты и белковый Литос-реагент (разрешен к практическому применению МЗ РФ 97/17-14-2).

Клиническое наблюдение за детьми обеих групп показало, что дети хорошо переносили оба вида применявшегося лечения (Энтеросгель и традиционный комплекс лечения). В конце периода наблюдения у детей обеих групп купировались боли в животе, спине и дизурические явления.

Данные о динамике активности СОД и КО в крови детей обеих групп представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, активность КО у детей обеих групп до лечения была достоверно выше, чем у здоровых детей: в основной группе она превышала норму в 3,7—5,6 раз, в группе сравнения — в 2,8—4,2 раза. Более выраженное увеличение активности КО при первичном обследовании отмечалась, следовательно, у детей основной группы.

Назначение детям стандартной терапии приводило к значительному снижению (на 37%) активности КО, которая, однако, не достигала значений нормы для здоровых. Монотерапия Энтеросгелем оказывала еще более значительное действие на активность КО, которая у детей этой группы снизилась на 54% (р<0,05).

В отличие от КО — фермента, инициирующего ПОЛ, активность одного из основных антиоксидантных ферментов — СОД была значительно и достоверно снижена до лечения у детей обеих групп (в 2—2,6 раза и в 1,5—2 раза соответственно). Применение Энтеросгеля, так же как и стандартного лечения ДН, сопровождалось восстановлением активности СОД до нормы. Важно подчеркнуть, что коэффициент активности СОД/активность КО, который может, в известной мере, служить показателем соотношения ПОЛ и антиоксидантной активности крови, был резко снижен до лечения у детей обеих групп.

Таблица 2

Динамика уровня липидов в моче у детей с ДН на фоне различной терапии

Группы больных	Время обследования	Уровень полярных липидов в моче
Основная (n=20)	до лечения после лечения	322,0±23,7 107,8±10,3*
Сравнения (n=30)	до лечения после лечения	256,1±10,6 112,2±10,9*

Лечение детей как Энтеросгелем, так и с использованием традиционной терапии существенно и достоверно повышало этот коэффициент, но не восстанавливало его до нормы.

Полученные данные об активности про- и антиоксидантных ферментов крови коррелируют с данными об экскреции с мочой продуктов ПОЛ. Эти исследования также выявили значительное снижение содержания продуктов ПОЛ в моче под влиянием обоих видов лечения (табл. 2). Так, уровень полярных липидов в моче достоверно уменьшился (в 2,3—3,0 раза), а выделение перекисных соединений с мочой, имевшее место до лечения более чем у 50% обследованных, после лечения было выявлено менее чем у 15% детей.

Таким образом, результаты этой части исследований подтверждают известные данные об активации процессов ПОЛ при ДН (повышение активности КО и увеличение экскреции с мочой продуктов ПОЛ), сопряженной со снижением антиоксидантной активности (снижение активности СОД). Вместе с тем полученные результаты говорят о значительном уменьшении активности процессов ПОЛ при назначении детям Энтеросгеля. Эффективность Энтеросгеля при этом была не ниже, чем при использовании традиционной терапии.

Одним из показателей оценки эффективности проводимой терапии явились результаты микроскопии мочевого осадка. При исходном исследовании в мочевом осадке у детей обеих групп преимущественно определялись кристаллы оксалата кальция (у 70% детей), кристаллы холестерина (у 80%) и жировые капли (у 40%). Кристаллы оксалата кальция были агрегированные, средние (у 37%) и мелкие (у 43%); крупные встречались достаточно редко (у 20%). Реже обнаруживались фосфаты кальция, аморфные и кристаллические (у 60% из всех обследованных). После курса терапии у детей как основной группы, так и группы сравнения результаты микроскопии мочевого осадка приближались к соответствующим показателям у здоровых детей. Так, кристаллы оксалата кальция (мелкие) у детей обнаружились лишь в единичных случаях (у 14%). Гораздо реже выявлялись кристаллы холестерина, жировые капли, аморфные трипельфосфаты.

Таблица 3

Результаты оценки степени активности камнеобразования методом клиновидной дегидратации («Литос-системы») у детей основной группы

Степень активности процесса камнеобразования	Число детей до лечения	Число детей после лечения
Слабая	5	0
Умеренная	6	0
Гиперактивность	1	0
Отсутствие активности	8	20

Параллельно с микроскопией мочевого осадка у детей основной группы проведена оценка степени активности процессов камнеобразования мочи методом клиновидной дегидратации Шатохиной — Шабалина. Результаты этого метода свидетельствовали о значительной активности процессов камнеобразования мочи у 60% детей. При этом, как следует из табл. 3, у 25% детей степень активности процессов камнеобразования была расценена как слабая, у 30% — как умеренная и у 5% — как гиперактивная. После лечения Энтеросгелем у всех обследованных процессы камнеобразования отсутствовали. Резкое угнетение процессов камнеобразования у детей с ДН при назначении энтеросорбента Энтеросгель позволяет, по нашему мнению, рассматривать этот сорбент как одно из лекарственных средств, уменьшающих риск развития мочекаменной болезни.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что назначение Энтеросгеля ведет к уменьшению активности процессов ПОЛ (снижение активности КО в крови и экскреции продуктов ПОЛ с мочой), увеличению активности СОД и угнетению процессов камнеобразования, выявляемому с помощью биохимического исследования мочевого осадка и реакции клиновидной дегидратации. При этом эффективность Энтеросгеля в отношении изучаемых клинико-лабораторных показателей не уступает эффективности традиционной терапии.

Мы не располагаем данными, которые позволили бы понять механизм действия Энтеросгеля. Можно, однако, предположить, что его действие связано с влиянием на абсорбцию в кишечнике оксалатов, поскольку молекулярная масса оксалатов составляет более 90 Да, то есть находится в диапазоне максимальной сорбционной емкости энтеросорбента, а также мочевой кислоты и соединений, обладающих прооксидантными свойствами, способных увеличивать активность КО. Необходимость дальнейшего изучения механизма действия Энтеросгеля не исключает, однако, целесообразности применения Энтеросгеля в лечении ДН и профилактике мочекаменной болезни у детей.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatriajournal.ru № 4/2005>, приложение № 12.

Е.А. Гордеева, Н.В. Алексеева, И.Я. Конь, О.К. Ботвињев, И.П. Дунаева, Л.В. Будакова, Н.В.

Авдеенко, Ю.А. Лысиков, В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. — 2-е изд. — М., 1989.
2. Запруднов А.М. Дисметаболические нефропатии у детей. Метод. рекомендации. — М., 1992. — С. 35.
3. Юрьева Э.А., Алексеева Н.В., Гранова Л.В. // Полиорганская мембранныя патология у детей. — М., 1991. — С. 165—169.
4. Харина Е.А., Юрьева Э.А., Курбанова Э.Г. // 1-й Конгресс, детских нефрологов «Современные методы диагностики и лечения нефрологических заболеваний у детей». — М., 1998. — С. 20—22.
5. Коровина Н.А., Байгильдина Л.М., Малашина О.А., Курбанова Э.Г. // Проблемы мембранный патологии в педиатрии. — М., 1984. — С. 332—345.
6. Гордеева Е.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. // Вопр. дет. диетологии. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 14—16.
7. Maragnella M., Vitale C., Bagnis C. et al. // Nephrol. — 1999. — Vol. 81. — P. 138—140.
8. Дасаева Л.А., Шилов Е.М., Шатохина С.Н. // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 128—133.
9. Hoppe B., Leumann E., Von Unruh G. et al. // Front. Biosci. — 2003. — Vol. 1, № 8. — E437—443.
10. Шендеров Б.А. Манвелова М.А. Функциональное питание. Микроэкологические аспекты. — М., 1994.
11. Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. и др. // Педиатрия. — 1998. — № 2. — С. 63—66.
12. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения. Новые подходы к терапии. Методические рекомендации. / Под ред. Маева И.А., Шевченко Ю.Н., Петухова А.Б. — М., 2000.
13. Werns S.M., Shea M.J., Mitsos S. E. et al. // Circulation. — 1986. — Vol.73. — P. 518—524.
14. Fridovich Sh., Porter N. // J. Biol. Chem. — 1981. — Vol. 256. — P. 260—265.
15. Юрьева Э.А., Казанская И.В., Баландина Е.К. и др. Лабораторная диагностика повреждения цитомембран при заболеваниях у детей. Методические рекомендации. — М., 1983. — С. 24.
16. Морфология биологических жидкостей человека. / Под ред. Шабалина В.Н., Шатохиной С.Н. — М., 2001. — С. 304.