



ФГБУ «Московский
НИИ педиатрии
и детской хирургии»
Минздрава России,
Москва

Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией

В.В. Длин, И.М. Османов

Адрес для переписки: Владимир Викторович Длин, vvdlin@mail.ru

В статье приведены современные представления о патогенезе, методах диагностики, лечения и профилактики дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Указаны лечебно-профилактические средства, используемые на разных стадиях дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Ключевые слова: дети, дисметаболическая нефропатия, оксалатно-кальциевая кристаллурия, лекарственные препараты, фитотерапия

Повышение биосинтеза оксалатов всегда сопровождается поражением почек, нефропатиями с оксалурией. Все случаи таких нефропатий можно разделить на четыре четко различающиеся по этиологии и патогенезу группы [1].

Классификация оксалатных нефропатий

К первой группе относятся первичные гипероксалурии – относительно редкие моногеннонаследуемые аутосомно-рецессивные заболевания, обусловленные отсутствием ферментов обмена глиоксиловой кислоты, что вызы-

вает резкое усиление внепочечного биосинтеза оксалатов.

Во вторую, значительно более многочисленную группу входят вторичные гипероксалурии, для которых характерно умеренное повышение биосинтеза и экскреции оксалатов, оксалатно- и/или фосфатно-кальциевая кристаллурия и снижение стабилизирующих свойств мочи. Сюда не включается транзиторное повышение экскреции оксалатов, возникающее при избыточном поступлении оксалатов с пищей или при гиповитаминозах (А, В₁, В₆), – все они легко устраняются после коррекции диеты, исключения причин

гиповитаминозов и назначения соответствующих витаминов в комплексе лечебных мероприятий.

Третья группа – это развивающаяся оксалурия и/или оксалатно-кальциевая кристаллурия (ОКК) у детей с самостоятельным заболеванием органов мочевой системы (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, пиелонефрит и др.), обусловленная вторичным мембранопатологическим процессом в почках, вызванным основным заболеванием почек. Вторичный мембранопатологический процесс может быть обусловлен окислительным стрессом, активацией моноаминоксидаз, нарушением местной антиоксидантной защиты, активацией фосфолипаз, что приводит к ускоренному обмену мембранных фосфолипидов и развитию нестабильности цитомембран.

Четвертую группу составляют нефропатии, обусловленные вторичным мембранопатологическим процессом, развивающимся под воздействием неблагоприятных экологических факторов. Клинически такие нефропатии проявляются оксалурией и/или ОКК



с появлением мочевого синдрома в виде персистирующей гематурии и/или протеинурии.

Первичная гипероксалурия (оксалоз)

Это наследственное заболевание включает три редких вида генетически обусловленных нарушений метаболизма глиоксильной кислоты, которые характеризуются повышенной экскрецией оксалатов, рецидивирующим оксалатно-кальциевым уролитиазом и/или нефрокальцинозом и прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) [2].

Первичная гипероксалурия 1-го типа (80% случаев, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – онлайн-каталог генетических маркеров у человека) # 259900, 2q36-q37) обусловлена мутациями в гене аланин-глиоксилатаминотрансферазы (AGTX), кодирующем пероксисомный фермент AGT, локализирующийся в печени [3–5]. Снижение активности фермента AGT, катализирующего превращение глиоксилата в глицин, приводит к повышенному образованию из глиоксилата оксалатов. Заболеваемость первичной гипероксалурией 1-го типа в Европе составляет 1:120 000 новорожденных в год [6], а распространенность колеблется от 1,05 до 2,9 случаев на 1 млн населения [6–8].

Первичная гипероксалурия 2-го типа (10% случаев, OMIM # 260000) обусловлена мутациями в гене глиоксилатредуктазы/гидроксипируватредуктазы (GRHPR) – цитозольного фермента, катализирующего превращение глиоксилата в гликолат и гидроксипирувата в D-глицерат в печени [9–11], что приводит к повышенному образованию оксалатов и L-глицерата.

Первичная гипероксалурия 3-го типа (10% случаев, OMIM # 613616) обусловлена мутациями в гене DHDPSL, кодирующем белок, который преимущественно экспрессируется в печени и почках и по своей структуре сходен с митохондриальным ферментом

дигидродипиколинатсинтазой или 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдозой. Метаболические реакции при этом типе пока неизвестны [5, 12].

Вторичная гипероксалурия

Проблема спорадических дисметаболических нефропатий является весьма актуальной в педиатрии и нефрологии детского возраста. Это обусловлено высокой частотой заболевания в популяции, а также возможностью его прогрессирования вплоть до развития мочекаменной болезни и/или интерстициального нефрита. Эффективное решение проблемы вторичной гипероксалурии возможно при объединении достижений в области нормальной и патологической физиологии, клинической медицины, патологической анатомии, биохимии, фармакологии, иммунологии и нефрологии. Использование такого комплекса знаний современной медицины определяется необходимостью изучения сложных процессов, обуславливающих роль почек в поддержании вместе с энтероцитами кишечника и другими системами постоянства внутренней среды организма, а также их значения в регуляции кровообращения и кровотворения, углеводного и липидного обменов. При этом обеспечивается ауторегуляция режима работы как самих почек, так и организма в целом.

Терминология

Под дисметаболическими нефропатиями понимают большую группу нефропатий с различной этиологией и патогенезом, но объединенных тем, что их развитие связано с нарушениями обмена. Патология обмена приводит к изменениям функционального состояния почек или к структурным сдвигам на уровне различных элементов нефрона.

Дисметаболические нефропатии в широком значении объединяют заболевания, связанные с тяжелыми нарушениями водно-солевого обмена, которые развиваются при желудочно-кишечных заболева-

ниях с токсическим синдромом и нарушениями гемодинамики. К ним могут быть отнесены поражения почек, протекающие на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена при гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D и других заболеваниях.

Термин «дисметаболическая нефропатия», употребленный в узком смысле, обозначает полигеннонаследуемую (мультифакториально развивающуюся) нефропатию, которая связана с нарушением обмена щавелевой кислоты и проявляется в условиях семейной нестабильности цитомембран [13].

С клинической точки зрения речь идет о дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией (ДНОКК) и ее различных вариантах: вторичной тубулопатии с минимальными клинико-морфологическими проявлениями патологии, интерстициальном нефрите, развивающемся вследствие нарушения метаболизма оксалатов, и мочекаменной болезни. По своей патогенетической сущности ДНОКК является вариантом почечной мембранопатии. В последние годы установлено, что так называемая вторичная оксалатная нефропатия в отличие от первичной гипероксалурии, обусловленной нарушением метаболизма глиоксильной кислоты, включает гетерогенную группу полигеннонаследуемых заболеваний почек, связанных с патологией обмена щавелевой кислоты и развивающихся в условиях нестабильности клеточных мембран [13, 14]. При этом в генезе мембранодестабилизирующих процессов в тканях важная роль принадлежит процессам интенсификации перекисного окисления липидов, активации эндогенных фосфолипаз и окислительного метаболизма гранулоцитов [15].

Патогенез ДНОКК

Патогенетически ДНОКК представляет собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых может быть обусловлено следующими факторами [13]:

нефропатия



- усилением синтеза гликозилата из глицина и пролина в условиях окислительного стресса, активации моноаминоксидаз при наличии дефектов местной антиоксидантной защиты (оксидантная гипотеза);
- недостаточностью мембранных механизмов защиты клетки от ионов кальция (неполноценностью системы кальций-магниевой АТФазы и др.) (кальциевая гипотеза);
- возможной частичной недостаточностью фермента аланин-гликозилаттрансаминазы (гипотеза полигенных вариаций метаболизма гликоксилевой кислоты);
- активацией фосфолипаз и ускоренным обменом мембранных фосфолипидов: фосфатидилсерина и фосфатидилэтанолamina как источников серина и этаноламина, метаболизирующихся через гликолат-гликозилат в щавелевую кислоту (гипотеза нестабильности цитомембран);
- дефицитом или разрушением биологических и химических стабилизаторов ионов щавелевой кислоты и кальция (гипотеза дефицита ингибиторов образования оксалатов);
- повышенной кристаллизацией оксалата кальция в условиях повышенной концентрации в крови и моче мочевой кислоты (гипотеза эпитакии).

Большинство оксалатов, выводимых с мочой, образуются в процессе обмена веществ из аминокислот – серина, глицина, оксипролина, частично из аскорбиновой кислоты; незначительное количество поступает из кишечника при приеме с пищей оксалогенных продуктов (морковь, шпинат, помидоры, шоколад, кофе и др.). Повышение синтеза оксалатов (кроме наследственной патологии обмена) может быть связано с избыточным образованием в организме их предшественников, дефицитом пиридоксина, отравлением этиленгликолем. Оно отмечается также при подагре и после операций на кишечнике (илеостомия). В последние

годы исследователи акцентируют внимание на том, что оксалаты могут образовываться в почках, что связано с разрушением фосфолипидов клеточных мембран, вследствие чего формируются предшественники оксалатов (серин), а также фосфаты, с которыми кальций образует нерастворимые соли.

Непосредственными причинами распада мембранных фосфолипидов являются ишемия почек, активизация эндогенных или появившиеся бактериальных фосфолипаз, воздействие мембранотоксических соединений и, возможно, токсические формы кислорода (кислород с неспаренным электроном, супероксиданион, гидроксильный радикал). Нестабильность мембранных структур клеток наследуется как полигенный признак.

В формировании оксалатной нефропатии установлен различный вклад генетических и средовых факторов. Выявлено сцепление признаков оксалатного диатеза и оксалатной нефропатии с антигенами тканевой принадлежности I класса, о чем свидетельствует достоверное преобладание у этих детей фенотипа В7 и менее достоверное – А28. Наследование оксалатного диатеза и оксалатной нефропатии соответствует модели полигенного наследования, коэффициент наследуемости составляет 40 и 46% соответственно [16].

Морфология ДНОКК

При морфобиоптическом исследовании определяются деструкция щеточных каемок проксимальных и изменения дистальных канальцев с отрывом части из них и заполнением просвета канальцев ШИК (реакция Шифф-йодная кислота)-положительным веществом. В случае развития интерстициального процесса у детей с ДНОКК выявляется выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, явления фокального склероза, иногда отмечается мезангиопротиферативная реакция гломерул. В просвете канальцев и интерстиции нередко обнаруживаются кристаллы оксалата кальция [13].

Клиническая картина и дифференциальная диагностика ДНОКК

Первые признаки ДНОКК чаще выявляются случайно в возрасте 3–4 лет. Клинически ДНОКК маломанифестна и проявляется незначительными признаками интоксикации, артериальной гипотонией в 50% случаев, а также симптомами вегетососудистой дистонии – частые головные боли, лабильность пульса и артериального давления. В ряде случаев отмечаются симптомы, свидетельствующие о заинтересованности гипоталамо-диэнцефальной области, в виде избыточного веса (+2 сигмы), потливости и снижения диуреза в отсутствие отеков. Нередко выявляется уменьшение объема мочи в течение суток, наблюдается ее насыщенный характер и высокий удельный вес (осмолярность).

Для ДНОКК характерен смешанный мочевой синдром с наличием гематурии различной степени выраженности в сочетании с протеинурией, чаще в виде микропротеинурии. Лейкоцитурия при данном варианте нефропатии носит абактериальный, преимущественно мононуклеарный характер. Обязательное наличие в моче кристаллов оксалатов, чаще в виде крупных и/или мелких агрегированных. У всех больных ДНОКК имеются признаки нестабильности цитомембран, которые проявляются не только ОКК, но и гипероксалурией, повышением экскреции с мочой этаноламина и липидов; характерно снижение антикристаллообразующей способности мочи, связанное с уменьшением в моче количества естественных стабилизаторов (пирофосфатов, полифосфатов, аденозинтрифосфата и др.).

Практически у всех детей при сохранной клубочковой фильтрации имеет место никтурия и даже при нормальном диурезе – гиперстенурия (до 1030 и выше) в отсутствие глюкозурии. Прогрессирование ДНОКК может привести к формированию абактериального тубулоинтерстициального нефрита, а также осложниться инфекцией мочевой системы [17].



Для вторичной гипероксалурии (независимо от стадии клинического континуума) характерны гипероксалурия и/или ОКК (крупные агрегированные кристаллы более 12 мкм) при снижении антикристаллообразующей способности мочи, повышенной экскреции с мочой липидов, этаноламина, фосфоэтанолamina. Для вторичной гипероксалурии, связанной с полигенно-наследуемой мембранопатией, характерно наличие аналогичной картины у нескольких членов семьи [13, 17].

Оксалатный диатез диагностируется в случае вышеперечисленной лабораторной симптоматики при отсутствии мочевого синдрома и нарушений со стороны функции почек. Для ДНОКК характерно появление мочевого синдрома в виде минимальной гематурии, протеинурии и/или абактериальной лейкоцитурии. Существует корреляция между размерами кристаллов, их агрегированностью и выраженностью клинических проявлений оксалатной нефропатии, а также отсутствие такой корреляции между величиной экскреции щавелевой кислоты и развитием оксалатной нефропатии. Оксалатный диатез – распространенное состояние у детей. Проведенные в конце XX века популяционные исследования среди детского населения в эндемичном по мочекаменной болезни регионе с использованием селективного скрининга методом спонтанной кристаллурии и кристаллометрии установили высокую частоту оксалатного диатеза, которая составила 160:1000. Распространенность оксалатной нефропатии была значительно ниже и составила 31,7 на 1000 детей [16].

Часто сложно провести грань между ДНОКК и тубулоинтерстициальным нефритом метаболического генеза, так как при последнем снижении тубулярных функций почек наступает только на достаточно поздней стадии заболевания. Основой для диагностики может явиться выраженность мочевого синдрома, и прежде всего гемат-

Таблица 1. Вклад наследственных и средовых факторов в развитие эконефропатии и дисметаболической нефропатии

Заболевания	Наследственные факторы	Средовые факторы
Дисметаболическая нефропатия	55%	45%
Эконефропатия	47%	53%

урии и протеинурии. Подтверждением развития интерстициального процесса является выявление повышенной экскреции ферментов с мочой (щелочная фосфатаза, гамма-глутаматтрансфераза, лактатдегидрогеназа и др.), микроальбуминурии и микроглобулинурии (альфа-1-микроглобулин и бета-2-микроглобулин), а при определении селективности протеинурии характерен тубулярный тип протеинограммы.

Развитие тубулоинтерстициального процесса у детей с ДНОКК может происходить по двум направлениям. Первое предполагает развитие абактериального воспалительного тубулоинтерстициального процесса за счет влияния кристаллов оксалата кальция и других на активацию системы комплемента по альтернативному пути, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и активации фактора Хагемана. Кроме того, *in vitro* была установлена возможность образования токсических форм кислорода лейкоцитами под воздействием кристаллов оксалата кальция. Вторым путем является развитие бактериального тубулоинтерстициального процесса у больных с ДНОКК. При этом важную роль играет активация фосфолипаза А и С. Нередко эти два процесса сочетаются.

Максимум выраженности дисметаболических нарушений может обусловить возникновение мочекаменной болезни, причем даже в первые годы жизни. В других случаях заболевание чаще выявляется «случайно».

Отдельно остановимся на так называемой эконефропатии. В регионах, где наблюдается длительное воздействие на организм детей тяжелых металлов, выявляются фенокопии ДНОКК, которые клинически неотличимы: на-

блюдается гематурия, ОКК и/или гипероксалурия [18]. Поражение почек при хроническом действии тяжелых металлов (кадмий, хром и некоторые другие) обусловлено длительным периодом полувыведения металлов из организма и их способностью образовывать депо в корковом слое почек [19], то есть по сути это токсические нефропатии.

Исследования, проведенные в ряде регионов с повышенным уровнем тяжелых металлов (прежде всего кадмия), показали, что различия между этими состояниями – эконефропатией и ДНОКК – можно выявить только при тщательном обследовании. Эконефропатия, связанная с хроническим действием тяжелых металлов (кадмий, хром), характеризуется следующими признаками [18]:

- латентной микрогематурией с ОКК и/или гипероксалурией;
- нарушением стабильности канальцевых цитомембран;
- снижением функций проксимальных канальцев почек на ранних этапах болезни;
- комбинированными функциональными нарушениями почек на более поздних стадиях заболевания.

Установлено, что эконефропатия является мультифакториальным заболеванием, при котором доля средовых факторов в развитии (по модели J. Edwards) преобладает над наследственными [20]. При дисметаболической нефропатии значимость наследственных факторов выше, чем при эконефропатиях (табл. 1).

Лечение ДНОКК

Лечебная диета и питьевой режим
В основе лечения ДНОКК лежит регулярное использование лечебной диеты, которая включает рациональное смешанное пи-

недидиатрия



тание, исключаящее функциональную нагрузку для активной части нефрона – тубулярного аппарата. Диета получила название картофельно-капустной, так как состоит в основном из приготовленных разными способами картофеля, капусты и других овощей. Следует исключить из рациона экстрактивные бульоны и оксалогенные продукты, в том числе листовые овощи, крепкий чай, какао; разрешаются белый хлеб, свежее свиное сало, растительное и сливочное масло, сметана. Для «подщелачивания» организма, предотвращения гипокалиемии и гипомagneмии вводится большое количество несладких фруктов (груши, чернослив, курага).

Учитывая растущие потребности детского организма в животном белке, мясо в диете не ограничивается, но рекомендуется только в отварном виде и в первую половину дня. Соотношение основных ингредиентов (белки, жиры, углеводы) в пище поддерживается в пределах возрастных потребностей.

Применение картофельно-капустной диеты в течение 2–3 недель сопровождается статистически достоверным снижением экскреции оксалатов, что сочетается с улучшением мочевого синдрома. Картофельно-капустная диета назначается на 3 недели с трехнедельными перерывами, во время которых ребенок получает диету № 5 по Певзнеру.

В обычной диете содержится от 97 до 930 мг оксалатов, но только 2,3–4,5% из них в норме адсорбируются в кишечнике. В физиологических условиях 10% экскретируемых с мочой оксалатов образуются из аскорбиновой кислоты и 40% – из глицина.

Картофель содержит умеренное количество щавелевой кислоты, которая почти не всасывается из желудочно-кишечного тракта, так как в этом продукте имеются значительные количества кальция, удерживающего оксалаты в нерастворенном состоянии и обеспечивающего практически полное выведение их с калом. В продуктах животного происхождения, как

правило, имеется низкое содержание щавелевой кислоты. Однако значительные ее количества содержатся в соединительной ткани: сухожилиях, хрящах, богатых коллагеном и, следовательно, ближайшими предшественниками оксалатов аминокислотами ОН-пролином и глицином.

Для увеличения диуреза рекомендовано потребление большого количества жидкости (2 л на 1,73 м² поверхности тела). Высокожидкостный режим очень важно поддерживать в ночное время, когда моча более концентрирована, что создает условия для кристаллизации различных солей. Из минеральных вод применяются «Бжни», «Нафтуся», «Славяновская», «Смирновская» и некоторые другие по 3–5 мл/кг/сут на 3 приема длительностью до 1 месяца 2 раза в год [24].

Витамино-, фито- и фармакотерапия при ДНОКК

При лечении ДНОКК показано применение средств, стабилизирующих клеточные мембраны: антиоксидантов, димефосфона, Ксидифона, солей калия и магния, повторных курсов витаминов В₆, А, Е.

Для предотвращения образования кристаллов оксалатов, наряду с диетотерапией и высоководным режимом, назначаются мембранотропные препараты и антиоксиданты – витамины В₆, А, Е.

Мембраностабилизирующее действие витамина В₆ (пиридоксальфосфат) обусловлено участием в обмене жиров в качестве антиоксидантов, а также в обмене аминокислот потенцированием их декарбоксилирования и переаминирования. Препараты витамина В₆ назначаются в дозе 1–3 мг/кг/сут в первую половину дня в течение 3–4 недель ежеквартально.

Мембраностабилизирующее действие витамина А обусловлено способностью встраиваться в липидный слой и участвовать во взаимодействии белков и липидов в мембране. Витамин А назначается в дозе 1000 ЕД/год жизни в сутки в течение 3–4 недель ежеквартально.

Витамин Е (токоферола ацетат) – природный антиоксидант, который ответственен за белково-липидные связи в мембранах и участвует в ряде важнейших процессов клеточного метаболизма. Назначается вместе с витамином А в дозе 1–1,5 мг/кг/сут, но не более 15 мг/сут курсами по 3 недели в квартал. Использование витамина Е ограничено у детей в пубертатный период.

С мембраностабилизирующей целью назначается также димефосфон. Препарат способен восстанавливать дыхательное фосфорилирование в мембранах митохондрий, что приводит к снижению процессов перекисидации липидов. Назначается в дозе 1 мл на каждые 5 кг веса или 30 мг/кг в 3 приема в течение 2–4 недель, проводится 3 курса в год.

У детей с ДНОКК применяются препараты магния, поскольку магний является естественным физиологическим антагонистом кальция и препятствует его накоплению в тканях и жидкостях. Однако применять препараты магния следует с осторожностью, так как при их передозировке возможно образование магниевых солей в мочевых путях. Из препаратов магния используется окись магния (до 7 лет – 100 мг в 2 приема, от 7 до 10 лет – 150 мг в 3 приема, старше 10 лет – 200 мг в 2 приема) в течение 3–4 недель ежеквартально.

В лечении детей с ДНОКК широко используются фитопрепараты и лекарственные растения, обладающие литолитическим действием, улучшающие обменные процессы, способствующие выведению продуктов обмена не только через мочевыделительную систему, но и через желудочно-кишечный тракт, а также антиоксиданты, особенно содержащие флавоноиды. Фитотерапия должна проводиться регулярно с использованием сборов трав, включающих не более трех, по 1 месяцу ежеквартально – спорыш, укроп, золотая розга, земляника лесная, хвощ полевой, мята перечная, пырей, кукурузные рыльца (табл. 2).



Из комбинированных фитопрепаратов рекомендуется применение Цистона, Фитолизина или Канефрона Н.

В клинической практике очень удобно использовать Канефрон Н. Канефрон Н – лекарственное средство, содержащее экстракты золототысячника, любистока и розмарина. Поскольку этот препарат выпускается в двух лекарственных формах – капли и драже, его можно использовать для лечения спорадической дисметаболической нефропатии даже у детей раннего возраста. Препарат оказывает комплексное действие: диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, противомикробное (тем самым увеличивая эффективность антибиотикотерапии), антиоксидантное и нефропротективное, уменьшает проницаемость капилляров. Эффективность и безопасность препарата доказана в ряде зарубежных и российских клинических исследований. В частности, в ходе исследования, в которое были включены пятьдесят детей с дисметаболической нефропатией, было установлено, что терапия Канефроном Н по сравнению с лечением комплексом витаминов (А, Е, В₆) более эффективна и приводит у этих пациентов к более быстрому и значимому снижению частоты и выраженности гематурии, гипероксалурии, кальциурии и липидурии [21].

Терапевтические свойства Канефрона Н обусловлены входящими в его состав эфирными маслами (любисток, розмарин), фенолкарбоновыми кислотами (розмарин, любисток, золототысячник), флавидами (любисток), горечами (золототысячник), аскорбиновой, пектиновой, лимонной и яблочной кислотами, витаминами. Как известно, основные проявления воспалительной реакции связывают с так называемыми медиаторами воспаления (брадикинин, простагландины, гистамин, серотонин и др.). Противовоспалительные свойства Канефрона Н обусловлены в основном антагонизмом розмариновой кислоты в отношении медиаторов воспа-

Таблица 2. Прописи лекарственных сборов для лечения детей с обменными нефропатиями

Сбор № 1	<ul style="list-style-type: none"> ■ брусника, лист ■ спорыш, трава ■ береза, лист 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 части ■ 2 части ■ 1 часть
Сбор № 2	<ul style="list-style-type: none"> ■ толокнянка, лист ■ кукурузные рыльца 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 часть ■ 1 часть
Сбор № 3	<ul style="list-style-type: none"> ■ укроп, семя ■ земляника лесная, плоды и лист ■ петрушка, лист ■ смородина черная, лист 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 часть ■ 2 части ■ 2 части ■ 2 части
Сбор № 4	<ul style="list-style-type: none"> ■ фенхель, плоды ■ брусника, лист ■ одуванчик, корень ■ шиповник, плоды ■ кукурузные рыльца 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 часть ■ 2 части ■ 1 часть ■ 1 часть ■ 1 часть

ления. Механизм действия связан с блокированием неспецифической активации комплемента, липооксигеназы и циклооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов и простагландинов. Широкий спектр антимикробного действия препарата обусловлен фенолкарбоновыми кислотами, эфирными маслами и т.д. Противомикробный эффект фенолкарбоновых кислот опосредован воздействием на бактериальный белок. Липофильные флавоноиды и эфирные масла способны разрушать клеточные мембраны бактерий. Диуретическое действие препарата определяется в основном сочетанным действием эфирных масел и фенолкарбоновых кислот. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что увеличивает их кровоснабжение. Фенолкарбоновые кислоты при попадании в просвет почечных канальцев создают высокое осмотическое давление, что снижает реабсорбцию воды и ионов натрия. Таким образом, увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса (калийсберегающий эффект). Спазмолитический эффект Канефрона Н обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Аналогичное действие проявляют флавидами (любисток), розмариновое масло. Слабыми спазмолитическими свойствами обладают фенолкарбоновые кислоты. Обнаружена высокая эффективность флавоноидной составляющей препарата

в уменьшении протеинурии (влияние на проницаемость мембраны). Благодаря антиоксидантным свойствам флавоноиды способствуют защите почек от повреждения свободными радикалами. По клиническим данным, Канефрон Н увеличивает выделение мочевой кислоты и способствует поддержанию рН мочи в диапазоне 6,2–6,8, что чрезвычайно важно в лечении и профилактике уратного и кальций-оксалатного уролитиаза. Флавоноиды и розмариновая кислота могут связывать кальций и магний в хелатные комплексы, а наличие мочегонной составляющей позволяет быстро выводить их из организма. Некоторые исследователи рекомендуют применять Канефрон Н и для улучшения отхождения фрагментов конкрементов после литотрипсии [22, 23].

Препарат выпускается в виде капель и драже. У взрослых Канефрон Н применяют по 2 драже или по 50 капель 3 раза в сутки. Для детей доза препарата уменьшается в 2–3 раза в зависимости от возраста: по 15–25 капель или по 1 драже 3 раза в день в течение 6–8 недель. Препарат особенно показан при наличии вторичного пиелонефрита метаболического генеза, эффективен при оксалатной и/или уратной кристаллурии, так как изменяет рН мочи. Может использоваться как в активной стадии в комбинации с антибактериальными средствами, так и в виде монотерапии в качестве под-

недуга



Таблица 3. Основные лечебно-профилактические средства, используемые при различных нарушениях обмена оксалатов [1]

Лечебные и диетические средства	Дозы, период и длительность приема		
	Оксалатный диатез	ДНОКК	ТИН метаболического генеза
Антиоксалурическая диета	По 6 недель весной и осенью	6 недель ежеквартально или 3 недели с трехнедельными перерывами	6 недель ежеквартально или 3 недели с трехнедельными перерывами
Повышенный питьевой режим (2 л / 1,73 м ² в сутки)	+	+	+
Минеральные воды типа «Бжни», «Нафтуса», «Славяновская», «Смирновская»	3–5 мл/кг/сут по 3–4 недели весной и осенью	3–5 мл/кг/сут 6 недель ежеквартально	3–5 мл/кг/сут 6 недель ежеквартально
Витамин В ₆	1–3 мг/кг/сут 3–4 недели весной и осенью	1–3 мг/кг/сут 3–4 недели ежеквартально	1–3 мг/кг/сут 3–4 недели ежеквартально
Витамин А	1000 ЕД/год/сут 2–3 недели весной и осенью	1000 ЕД/год/сут 2–3 недели ежеквартально	1000 ЕД/год/сут 2–3 недели ежеквартально
Витамин Е	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 недели весной и осенью	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг / 24 ч) 2–3 недели ежеквартально	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 недели ежеквартально
Оксид магния <ul style="list-style-type: none"> ▪ до 7 лет – 100 мг/сут в 2 приема ▪ 7–10 лет – 150 мг/сут в 3 приема ▪ старше 10 лет – 200 мг/сут в 2 приема 	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
Димефосфон 15% или Курантил	–	1 мл на каждые 5 кг веса в 3 приема 3–4 недели ежеквартально	6–8 мг/кг/сут в 3 приема 3–4 мес. 2 курса в год
Канефрон Н <ul style="list-style-type: none"> ▪ для детей дошкольного возраста (старше 1 года) – по 15 капель 3 раза в день ▪ для детей школьного возраста – по 25 капель или 1 драже 3 раза в день 	2–3 недели весной и осенью или длительно (по назначению врача)	6–8 недель 2–3 курса в год или длительно (по назначению врача)	6–8 недель 2–3 курса в год или длительно (по назначению врача)
Цистон по 1 табл. 2–3 раза в день	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	2–3 месяца 2–3 курса в год
Фитолизин по 1/4–1 чайной ложке 2–3 раза в день	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
Сборы трав (не более трех)	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит.

держивающего противоречивого лечения.

При развитии тубулоинтерстициального нефрита метаболического генеза дополнительно применяются Курантил (дипиридамола) 6–8 мг/кг/сут в 3 приема на протяжении 3–6 месяцев, более длительные курсы мембраностабилизирующих препаратов (димефосфон) и комбинированные фитопрепараты, прежде всего цистон и Канефрон Н.

В табл. 3 суммированы лечебно-профилактические средства, ис-

пользуемые при различных нарушениях обмена оксалатов.

При наложении микробно-воспалительного процесса проводят курсы лечения антибиотиками и уросептиками.

Диспансерное наблюдение

В связи с длительным, нередко прогрессирующим течением ДНОКК у детей необходимо проведение систематической диспансеризации в условиях этапного наблюдения. С этой целью желательно в систему этапного

лечения больных ДНОКК включить местный нефрологический санаторий и бальнеолечение. Для профилактики ДНОКК и кальциевого нефролитиаза рекомендуется диспансерное наблюдение детей из семей, в которых имеется наследственная предрасположенность к мочекаменной болезни, с проведением регулярного профилактического лечения, включающего диетотерапию, питьевой режим, витаминотерапию (А, Е, В₆) и другие виды лечения, прежде всего фитотерапию. ❖



Bionorica®

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

При цистите, пиелонефрите, МКБ

Рег. уд. П № 01.4244/01; П № 01.4244/02



- ✓ Повышает эффективность антибактериальной терапии
- ✓ Уменьшает количество повторных обострений
- ✓ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ✓ Способствует отхождению конкрементов и препятствует их образованию

Природа. Наука. Здоровье.



РЕКЛАМА

www.bionorica.ru



Литература

1. Длин В.В., Османов И.М., Приходина Л.С., Юрьева Э.А. Обменные нефропатии у детей // Диагностический справочник нефролога / под ред. Э.А. Юрьевой, В.В. Длин. М.: Оверлей, 2007. С. 173–194.
2. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989.
3. Danpure C.J., Purkiss P., Jennings P.R., Watts R.W. Mitochondrial damage and the subcellular distribution of 2-oxoglutarate:glyoxylate carboligase in normal human and rat liver and in the liver of a patient with primary hyperoxaluria type I // Clin. Sci. (Lond.). 1986. Vol. 70. № 5. P. 417–425.
4. Purdue P.E., Lumb M.J., Fox M. et al. Characterization and chromosomal mapping of a genomic clone encoding human alanine:glyoxylate aminotransferase // Genomics. 1991. Vol. 10. № 1. P. 34–42.
5. Hoppe B., Langman C.B. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria // Pediatr. Nephrol. 2003. Vol. 18. № 10. P. 986–991.
6. Cochat P., Deloraine A., Rotily M. et al. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Société de Néphrologie and the Société de Néphrologie Pédiatrique // Nephrol. Dial. Transplant. 1995. Vol. 10. Suppl. 8. P. 3–7.
7. Kopp N., Leumann E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland // Nephrol. Dial. Transplant. 1995. Vol. 10. № 12. P. 2224–2227.
8. Van Woerden C.S., Groothoff J.W., Wijburg F.A. et al. Clinical implications of mutation analysis in primary hyperoxaluria type 1 // Kidney Int. 2004. Vol. 66. № 2. P. 746–752.
9. Mistry J., Danpure C.J., Chalmers R.A. Hepatic D-glycerate dehydrogenase and glyoxylate reductase deficiency in primary hyperoxaluria type 2 // Biochem. Soc. Trans. 1988. Vol. 16. P. 626–627.
10. Rumsby G., Cregeen D.P. Identification and expression of a cDNA for human hydroxypyruvate/glyoxylate reductase // Biochim. Biophys. Acta. 1999. Vol. 1446. № 3. P. 383–388.
11. Cramer S.D., Ferree P.M., Lin K. et al. The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II // Hum. Mol. Genet. 1999. Vol. 8. № 11. P. 2063–2069.
12. Belostotsky R., Seboun E., Idelson G.H. et al. Mutations in DHDPSSL are responsible for primary hyperoxaluria type III // Am. J. Hum. Genet. 2010. Vol. 87. № 3. P. 392–399.
13. Игнатова М.С. Соматические болезни у детей. М.–Оренбург: Южный Урал, 2002. 672 с.
14. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А. Дисметаболические нефропатии // Детская нефрология / под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева. Л.: Медицина, 1982. С. 309–331.
15. Ананенко А.А., Спектор Е.Б., Политова Л.Н. Значение исследования ПОЛ при воспалительных процессах у детей // Проблемы мембранной патологии в педиатрии. М., 1984. С. 162–172.
16. Балтаев У.Б. Роль мембранопатологических процессов и наследственного предрасположения при вторичных оксалатных нефропатиях у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1990. 41 с.
17. Харина Е.А., Юрьева Э.А., Курбанова Э.Г. Гематурия при дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей // Материалы Первого конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей». М., 1998. С. 20–22.
18. Игнатова М.С. Терапевтические подходы к эктопатологии у детей // Игнатов С.И., Игнатова М.С. Лечение соматических заболеваний у детей. Педиатрический семинар II. М.: Стар'Ко, 1996. С. 40–45.
19. Gonick H.C. Nephropathies of heavy metal intoxication // Textbook of nephrology / ed. by S.G. Massry. 1983. Vol. I. P. 6.184–6.194.
20. Османов И.М. Клинико-патогенетические особенности и тактика лечения поражений почек у детей в экологически неблагоприятных регионах: дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.
21. Длин В.В., Шатохина О.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Эффективность Канефрона Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2008. Т. 5. № 4. С. 66–69.
22. Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Врач. 2000. Т. 6. С. 38–39.
23. Дзеранов Н.К., Бешилев Д.А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема // Consilium medicum. 2003. Приложение «Урология». С. 18–22.
24. Чистякова А.И. Фитотерапия // Лечение заболеваний почек у детей / под ред. И.В. Марковой, М.В. Неженцева, А.В. Папаяна. СПб.: Сотис, 1994. С. 344–381.

Dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria

V.V. Dlin, I.M. Osmanov

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Vladimir Viktorovich Dlin, vvdlin@mail.ru

The article addresses current concepts of pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria. Therapies are specified according to the stage of dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria.

Key words: children, dysmetabolic nephropathy, calcium oxalate crystalluria, drugs, herbal medicine