

Сравнительная эффективность различных режимов лечения дисметаболической нефропатии у детей

О.В. Шатохина, И.М. Османов, В.В. Длин, Э.А. Юрьева, М.С. Игнатова

Comparative efficiency of different treatment in children with dysmetabolic nephropathy

O.V. Shatokhina, I.M. Osmanov, V.V. Dlin, E.A. Yuryeva, M.S. Ignatova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии;
Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Обсуждаются вопросы современного подхода к терапии дисметаболической нефропатии у детей. Представлены результаты сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности стандартного растительного лекарственного препарата при лечении дисметаболической нефропатии у детей. По результатам исследования даются рекомендации к применению препарата Канефрон Н у детей с дисметаболической нефропатией.

Ключевые слова: дисметаболическая нефропатия, оксалатная кристаллурия, мембраностабилизирующая терапия, фитотерапия, Канефрон Н.

The paper discusses a current approach to therapy for dysmetabolic nephropathy in children. It presents the results of a comparative study of the clinical efficacy and safety of the standart phytomedicine used in the treatment of children with dysmetabolic nephropathy. According to the results of the study, recommendations are given on the use of Canephron N in children with dysmetabolic nephropathy.

Key words: dysmetabolic nephropathy, oxalate crystalluria, membrane-stabilizing therapy, phytotherapy, Canephron N.

Одними из наиболее частых патологических состояний в структуре заболеваний органов мочевой системы являются дисметаболические нефропатии различного генеза. Серьезность прогноза этой группы болезней обусловлена их склонностью к бессимптомному течению с высоким риском последующего осложнения в виде мочекаменной болезни и интерстициального нефрита.

Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией широко распространена в эндемичных регионах с жарким и сухим климатом. В России, по данным эпидемиологического исследования с охватом 100 000 детей, распространенность дисме-

таболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией составляет 1,4:1000 детской популяции [1]. В последние годы в связи с неблагоприятными экологическими условиями число детей с этим заболеванием увеличилось. В регионе с высоким содержанием тяжелых металлов в окружающей среде при частоте болезней органов мочевой системы 187:1000 детского населения $\frac{1}{3}$ обследованных детей имели признаки дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией. В неэндемичном регионе при небольшой экологической нагрузке оксалатно-кальциевая кристаллурия выявлялась у 20% детей. Примерно у 14% детей оксалатно-кальциевая кристаллурия сопровождалась гипероксалурией (выделение оксалатов за сутки превышало 130 мкмоль). Крупные агрегированные кристаллы выявлялись почти у половины обследованных, причем кристаллурия сочеталась с гематурией и/или протеинурией [2]. В специализированном нефрологическом стационаре Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в различные годы больные дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией составляют от 10 до 30%. В это число входят, как правило, дети с тубулоинтерстициальным нефритом метаболического генеза, пиелонефритом метаболического генеза, мочекаменной болезнью.

В настоящее время сохраняется тенденция к росту данных нозологических форм заболеваний почек как среди взрослого населения, так и в детской

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 1:78–83

Адрес для корреспонденции: Шатохина Ольга Васильевна — н.с. отдела наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии, асс. каф. детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., зам. директора МНИИ педиатрии и детской хирургии, проф. каф. детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. директора МНИИ педиатрии и детской хирургии, рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек

Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

Игнатова М.С. — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

популяции, особенно в эндемичных регионах, что обусловлено сочетанным влиянием генетических, медико-биологических, социально-гигиенических, климато-географических и экологических факторов. Вместе с тем в нефрологической практике отсутствуют препараты с доказанной эффективностью при лечении обменных нефропатий, т.е. препараты, обладающие одновременно диуретическим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным свойствами. Наличие таких лекарственных средств, безусловно, позволило бы отнести их к приоритетным лечебным и противорецидивным средствам у детей с дисметаболическими нефропатиями.

На сегодняшний день предполагается, что одним из наиболее отвечающих таким требованиям препаратом является лекарственный препарат растительного происхождения — Канефрон Н. Его эффективность подтверждена и широко исследована при ряде заболеваний. Исследования продемонстрировали эффективность Канефрона Н как препарата, оказывающего мочегонное, уросептическое, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие. Так, Канефрон Н может использоваться в активной стадии в комбинации с антибактериальными средствами, а также в виде монотерапии при проведении поддерживающего противорецидивного лечения инфекции мочевой системы. А.В. Сукало и соавт. (2004) [3] показали высокую эффективность препарата Канефрон Н у детей с пиелонефритом при его назначении в комбинации с антибиотиками, а также и в дальнейшем для противорецидивного лечения пиелонефрита каждые 2 нед месяца в течение 2—4 мес [3]. Ряд авторов рекомендуют применять Канефрон Н для улучшения отхождения фрагментов конкрементов после литотрипсии [4, 5]. Другие исследователи показали эффективность Канефрона Н у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом при нефрологической патологии [6].

Указанные обстоятельства обусловили целесообразность проведения рандомизированного исследо-

вания эффективности препарата Канефрон Н у детей с обменными нефропатиями разной степени выраженности.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 75 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, получавших амбулаторное или стационарное лечение в связи с дисметаболической нефропатией. Все дети в зависимости от характера терапии (табл. 1) были разделены на следующие группы: 1-ю группу (основную) составили 50 детей с дисметаболической нефропатией. Среди них выделены две подгруппы по 25 детей в каждой, получавших препарат Канефрон Н в виде монотерапии в течение 90 дней (подгруппа 1а) и 30 дней (подгруппа 1б). Во 2-ю группу (сравнения) вошли 25 детей с дисметаболической нефропатией, получавших 2 курса терапии витаминами В₆, А и Е в возрастных дозах в течение 3 нед с перерывом 6 нед между ними, итого 84 дня.

Все три группы достоверно не различались по полу, возрасту (табл. 2). При анализе сопутствующих заболеваний и семейного анамнеза различий в группах обследуемых детей не найдено. Среди сопутствующей патологии у детей преимущественно наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, дуоденит, дисфункция билиарного тракта у 38%), атопические заболевания, в том числе в анамнезе (атопический дерматит, поллиноз, бронхиальная астма легкое течение у 32%), хронический тонзиллит (у 18%). Семейный анамнез был отягощен по мочекаменной болезни у 21% детей, по желчнокаменной болезни — у 19%.

Критериями включения больных в исследование были: наличие в анализах мочи оксалатно-кальциевой кристаллурии, фосфатурии, цистинурии, трипель-фосфатурии, сочетание указанных изменений в анализах мочи с абактериальной лейкоцитурией, микро-

Таблица 1. Используемые препараты и режимы их дозирования

Лекарственное средство	Путь применения	Суточная доза
Канефрон Н	Per os	1—2 драже (10—50 капель) 1—3 раза в день
Ретинола ацетат (витамин А) масляный раствор 3,44%	Per os	1000—5000 МЕ/сут
α-Токоферола ацетат (витамин Е) масляный раствор 50%	Per os	1 мг/кг/сут
Витамин В ₆	Per os	1 мг/кг/сут

Таблица 2. Распределение детей с дисметаболической нефропатией по полу и возрасту в подгруппах с различной терапией

Характеристика детей	Подгруппа 1а (n=25)	Подгруппа 1б (n=25)	2-я группа (n=25)	p
Средний возраст, годы	10 лет 8 мес	10 лет 4 мес	10 лет 3 мес	>0,05
Пол (м/ж), абс.	20/5	19/6	20/5	>0,05

гематурией, критериями исключения — аллергия или семейная предрасположенность к непереносимости компонентов, составляющих препарат Канефрон Н, наличие психосоциальных барьеров, которые могли привести к необоснованному отказу от продолжения лечения или неадекватной оценке его результатов. Обязательным условием являлось отсутствие терапии препаратами, оказывающими мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие в течение месяца до момента включения в исследование.

Всем детям проводились однотипные клинко-лабораторные исследования в декретированные сроки (10, 30, 90-й дни терапии):

- общий анализ мочи;
- клинический анализ крови;
- исследование мочевого осадка с определением выраженности кристаллурии, размеров и степени агрегации кристаллов;
- биохимический анализ крови (уровень мочевины, креатинина, электролитов, кальция, фосфора, мочевой кислоты);
- биохимический анализ мочи с определением аммиака, титруемой кислотности, ионов водорода, суточной экскреции оксалатов, уратов, неорганического фосфора, кальция;
- мембранологический анализ мочи с исследованием липидов, фосфоэтанолamina, перекисей;
- ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря.

Данные исходного обследования показали, что различий в клинической картине дисметаболической нефропатии на момент начала лечения у детей всех групп не отмечено (табл. 3). У большинства детей в клинической картине наблюдалась микрогематурия (от 3 до 30 эритроцитов в поле зрения), гипероксалурия, оксалатно-кальцевая кристаллурия, нередко в сочетании с фосфатной или уратной кристаллурией. В половине случаев отмечался повышенный кальций/креатининовый индекс. У части (около 45%) детей определялась протеинурия, которая была минимальной.

Таблица 3. Частота (q) изменений основных клинко-лабораторных показателей у детей до начала терапии ($p < 0,05$)

Показатель	Подгруппа 1a (n=25)	Подгруппа 1б (n=25)	2-я группа (n=25)
Эритроцитурия	0,76	0,79	0,8
Протеинурия	0,47	0,57	0,45
Гипероксалурия	0,81	0,87	0,85
Оксалатная кристаллурия	1	1	1
Гиперкальциурия	0,7	0,66	0,67
Повышенный индекс кальций/креатинин	0,7	0,65	0,63
Гиперфосфатурия	0,27	0,29	0,33
Фосфатная кристаллурия	0,7	0,63	0,67
Гиперурастурия	0,17	0,09	0,1
Уратная кристаллурия	0,43	0,38	0,4

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике лечения препаратом Канефрон Н частота выявления гематурии (в общем анализе мочи и по Нечипоренко) постепенно снизилась к 30-му дню терапии и наблюдалась у 45% детей подгрупп 1a и 1б с последующим ее снижением у $\frac{2}{3}$ пациентов к 3-му месяцу наблюдения в подгруппе 1a. В дальнейшем наблюдалось постепенное повышение частоты гематурии, и к 90-му дню в подгруппе 1б ее частота достигла значений, близких к таковым к началу терапии (рис. 1). Аналогичная динамика, но менее значимая наблюдалась у детей 2-й группы при лечении витаминами.

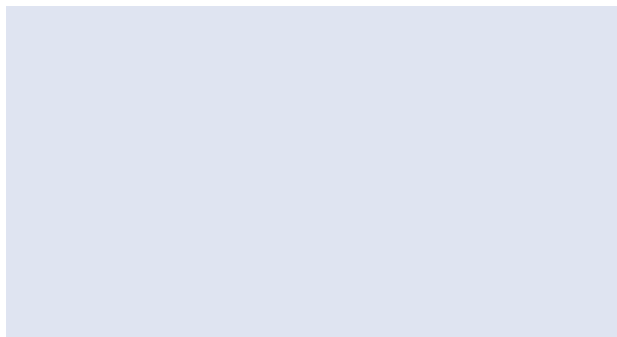


Рис. 1. Частота встречаемости (q) гематурии в динамике лечения детей с дисметаболической нефропатией.

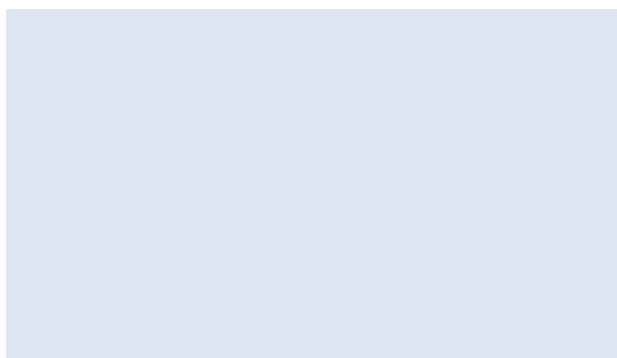


Рис. 2. Средний уровень оксалатов в моче в динамике лечения детей с дисметаболической нефропатией.

Частота гипероксалурии во всех группах постепенно снижалась, и к 30-му дню терапии она наблюдалась примерно у $\frac{1}{3}$ детей. К 90-му дню в подгруппе 1а отмечалось дальнейшее снижение гипероксалурии (до 23%), тогда как при лечении витаминами (2-я группа) ее частота вновь нарастала (до 43%), а в подгруппе 1б гипероксалурия вновь определялась у 68% детей.

Сравнение среднего уровня оксалатов в моче у детей выявило сходную динамику (рис. 2). У больных, получавших лечение Канефроном Н, было более значимое снижение среднего уровня оксалатов в моче. Однако к 90-му дню наблюдения среднее содержание оксалатов в моче у детей подгруппы 1б и 2-й группы увеличилось, хотя и оставалось ниже исходных значений. В подгруппе 1а, где терапия Канефроном Н продолжалась до 3 мес, отмечалось дальнейшее снижение почечной экскреции оксалатов.

Уже к 10-му дню терапии у 20% детей всех групп исчезла оксалатно-кальцевая кристаллурия. Кристаллурия сохранялась у $\frac{1}{3}$ части детей к 30-му дню лечения и такая же картина наблюдалась при обследовании через 3 мес от начала терапии Канефроном Н (рис. 3). При использовании витаминотерапии (2-я группа) к 90-му дню частота выявления кристаллурии увеличилась до 40%. В подгруппе 1б после прекращения терапии Канефроном Н также отмечалось увеличение частоты кристаллурии, которая к 90-му

дню наблюдения выявлялась у 60% детей.

Таким образом, применение Канефрона Н у детей с дисметаболической нефропатией более эффективно по сравнению с комбинированной терапией витаминами в равнозначные периоды. Особенно значимы различия в частоте снижения гематурии, в снижении уровня оксалатов и кальция в моче. Однако эффект от терапии как Канефроном Н, так и комплексом витаминов — временный, и после окончания лечения вновь отмечается ухудшение изучаемых показателей. Это свидетельствует о необходимости повторных курсов терапии дисметаболической нефропатии. Полученные данные указывают, что промежуток между лечением не должен превышать 1—2 мес.

При анализе мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия Канефрона Н выявлена нормализация показателей фибринолитической способности мочи у 90% детей обеих групп (рис. 4), однако при применении витаминотерапии (2-я группа) и короткого курса Канефрона Н (подгруппа 1б) к 3-му месяцу лечения вновь отмечалось ухудшение этих показателей. Схожая картина наблюдалась при анализе содержания в моче липидов, метаболитов коллагена и перекисей на фоне терапии (рис. 5—7).

Суммарную эффективность проводимого лечения в группах можно оценить по нормализации биохимических показателей мочи в целом. Целесообразно

Рис. 3. Частота встречаемости (q) кристаллурии в динамике лечения детей с дисметаболической нефропатией.

Рис. 5. Средний уровень липидов мочи в динамике лечения детей с дисметаболической нефропатией (норма 0).

Рис. 4. Средний уровень показателей фибринолитической способности мочи в динамике лечения детей с дисметаболической нефропатией (норма 1).

Рис. 6. Средний уровень метаболитов коллагена в моче в динамике лечения детей с дисметаболической нефропатией (норма 0).

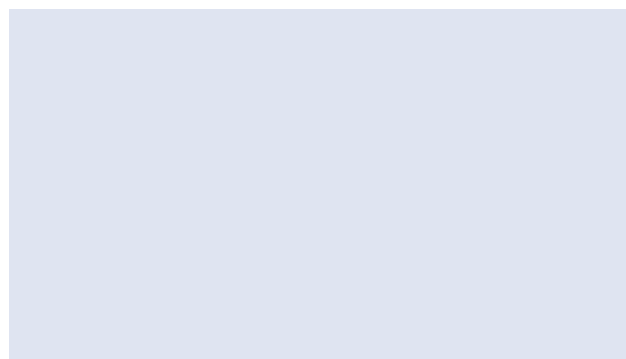


Рис. 7. Частота встречаемости (q) высокого содержания перекисей в моче в динамике лечения детей с дисметаболической нефропатией.

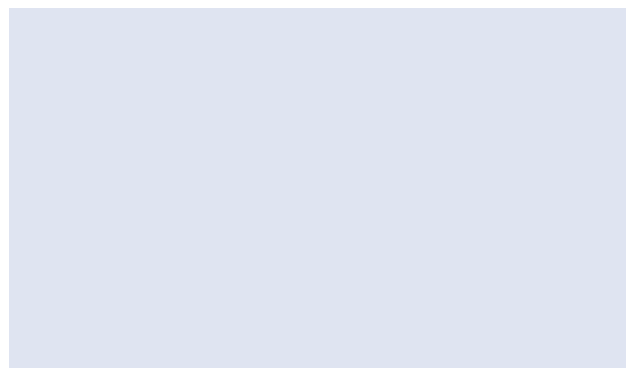


Рис. 8. Динамика биохимических показателей мочи.

сравнить эффективность комплексной терапии витаминами и Канефроном Н в подгруппе 1а и 2-й группе в декретированные сроки (30-й и 90-й дни исследования). В сравниваемых группах значимых различий в динамике биохимических показателей мочи к 30-му дню исследования не выявлено, в то же время к 90-му дню исследования нормализация биохимических показателей мочи при терапии Канефроном Н превышает таковую при витаминотерапии на 14% (рис. 8).

В процессе проведения исследования был отмечен высокий комплайнс препарата Канефрон Н:

- все пациенты школьного возраста и родители детей младшего дошкольного возраста отметили удобство применения препарата Канефрон Н;
- из 29 родителей 4 отказались от комплексной терапии витаминами, сославшись на неудобство употребления большого количества лекарств в те-

чение дня;

- из 25 родителей 19 отметили как положительный эффект повышение диуреза и количества выпиваемой воды в течение суток у детей в период терапии препаратом Канефрон Н.

В то же время отмечены следующие нежелательные явления:

- у 2 из 52 детей на 2-й и 3-й дни приема препарата Канефрон Н возникла нежелательная реакция в виде «крапивницы». Указанные явления были купированы приемом супрастина в возрастной дозировке. В дальнейшем эти дети не участвовали в исследовании и не были включены в статистическую обработку данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, трехмесячное использование препарата Канефрон Н у детей с дисметаболической нефропатией по сравнению с комплексной терапией витаминами В₆, А, Е более эффективно и приводит к более выраженному и значимому снижению частоты и выраженности гематурии, кристаллурии, гипероксалурии, улучшению мембранологических показателей мочи.

Ухудшение названных показателей к 90-му дню исследования в группе детей, получавших короткий курс Канефрона Н, свидетельствует о необходимости более длительных курсов приема этого препарата (90 дней), поскольку у детей, находившихся на длительном лечении (90 дней) Канефроном Н, после 30-го дня исследования отмечалось дальнейшее улучшение биохимических, мембранологических показателей мочи, а также мочевого синдрома.

Ухудшение изучаемых показателей при коротком курсе Канефрона Н и комплекса витаминов говорит о необходимости проведения повторных курсов терапии дисметаболической нефропатии. Полученные данные указывают, что промежуток между лечением не должен превышать 1—2 мес.

Удобство применения препарата Канефрон Н обеспечивает проведение полноценных курсов терапии дисметаболической нефропатии у детей разного возраста. Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Канефрон Н для лечения дисметаболической нефропатии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и патологические факторы развития нефропатий). / Лекция. М., 1996. 61 с.
2. Игнатова М.С. Дисметаболические нефропатии / В кн.: М.С. Игнатова, Н.А. Коровина. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 153—163.
3. Сукало А.В., Крохина С.А., Тур Н.И. Первый опыт применения препарата Канефрон Н в лечении дисметаболических нефропатий у детей // Рецепт. 2006. № 10. С. 70—73.
4. Амосов А.В. Растительный препарат канефрон в урологической практике // Врач. 2000. № 6. С. 38—39.
5. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни — комплексная медицинская проблема // Consilium medicum. Приложение Урология. 2003. № 1. С. 18—22.
6. Юрьев К.Л. Канефрон Н при нефрологической патологии у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом // Укр. Мед. Часопис. 2008. № 4. С. 65—70.

Поступила 04.12.09