

Дисметаболические нефропатии в практике педиатра

А. В. Малкоч, Е. Г. Куликова, Ю. Б. Юрасова

Дисметаболические нефропатии (ДН) — гетерогенная группа заболеваний с различной этиологией и патогенезом, которые характеризуются поражением тубулоинтерстициального аппарата почек вследствие нарушения обмена веществ [1, 2, 9].

Проблема ДН является достаточно актуальной в педиатрии и детской нефрологии. Это обусловлено высокой частотой ДН в популяции, а также возможностью их прогрессирования вплоть до развития мочекаменной болезни и/или тубулоинтерстициального нефрита. В структуре заболеваемости мочевыделительной системы у детей ДН составляет от 27% до 64%, а в повседневной практике врача-педиатра синдром обменных нарушений в моче встречается практически у каждого третьего больного [8]. Параллельно отмечается увеличение частоты мочекаменной болезни (МКБ) в популяции в целом, которая в возрастной группе 65–69 лет у мужчин достигает 8,8%, у женщин — 5,6%, а в более молодом возрасте — 3,7% у мужчин и 2,8% у женщин [11]. Одной из причин повсеместного роста частоты МКБ является реализация во взрослом возрасте обменных нарушений, возникших в детстве. По данным эпидемиологического исследования, проведенного V. Romero (2010), частота уролитиаза в таких странах, как США, Италия, Германия, Испания, Япония, за последние 20 лет удвоилась, а в последние годы наблюдается наиболее драматический рост этого показателя [14].

В зависимости от причины выделяют первичные и вторичные ДН. Первичные ДН развиваются в рамках системных наследственно-обусловленных нарушений обмена, характеризуются прогрессирующим течением, ранним развитием уролитиаза и хронической почечной недостаточности. К ним относятся первичная наследственная гипероксалурия (оксалоз), синдром Леша–Нихана, цистиноз, цистинурия и некоторые другие заболевания. Первичные дефекты обмена встречаются достаточно редко, поэтому в данной статье в основном речь пойдет о вторичных ДН.

Вторичные ДН представляют собой вторичные тубулярные синдромы, иначе называемые дисметаболическими расстройствами (диатезами) с кристаллуриями, которые могут быть полигенно-наследуемыми или мультифакториальными. Тубулопатии с кристаллуриями, развивающиеся вследствие генетической предрасположенности, М. С. Игнатовой и Ю. Е. Вельтищевым (1992) были объединены термином «дисметаболические диатезы и нефропатии». Однако причиной вторичных ДН может быть также повышенное поступление определенных веществ в организм, нарушение их метаболизма в связи с поражением других органов и систем (например, желудочно-кишечного тракта), лекарственной терапией, нестабильностью цитомембран канальцев, дегидратацией и др. [1, 2, 8, 9, 11, 14].

В зависимости от типа нарушений обмена при дисметаболических диатезах выделяют оксалатный (щавелевокислый), уратный (мочекислый), цистиновый и другие диатезы.

Любые ДН, вне зависимости от причины, характеризуются мочевым синдромом в виде кристаллурии. В большинстве случаев именно первичная нестабильность мембран канальцевого эпителия является одной из причин кристаллурии. Вследствие генетической предрасположенности или токсического и гипоксического воздействия нарушаются процессы перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, токсических форм кислорода, что приводит к накоплению вторичных токсических продуктов перекисного окисления липидов, в частности, малонового диальдегида. Параллельно активации процессов перекисного окисления липидов отмечается снижение активности ферментов антиоксидантных защитных систем, в том числе супероксиддисмутазы, активность которой может снижаться до четырех раз. Активное течение свободно-радикальных реакций на мембранах клеток в условиях снижения антиоксидантной защиты приводит к канальцевой мембранопатии, клеточной деструкции, вторичной кристаллурии.

Течение мембранопатологических процессов с развитием иммунного воспаления, циркуляторных нарушений может привести к формированию метаболического тубулоинтерстициального нефрита, представляющего собой острое или хроническое неспецифическое, абактериальное, неструктурное воспаление интерстициальной ткани почек, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы.

Персистирующая кристаллурия также может приводить к отложению кристаллов в ткани почки, а также к их адгезии, «слипанию» друг с другом, что служит основой формирования камня и развитию МКБ [12].

Наиболее часто в основе кристаллурии и МКБ лежат нарушения обмена кальция, щавелевой кислоты (оксалатов), мочевой кислоты (уратов), фосфатов, цистина и др. Подавляющее большинство кристаллурий и выявляемых камней связано с кальцием (от 70 до 90%), около 85–90% из них — с оксалатами (в виде оксалата кальция), остальные с фосфатами (фосфаты кальция — 3–10%) или являются смешанными — оксалатно-(фосфатно)-уратными. Уратная кристаллурия и литиаз составляют около 5%, цистиновая — до 3%. В 5–15% выявляются

трипельфосфаты — фосфатные кристаллы, содержащие ион аммония, магний и кальций.

На кристаллообразование влияют три основных фактора: 1) перенасыщение канальцевой жидкости сверх пределов ее стабильности; 2) снижение активности ингибиторов перенасыщения; 3) активаторы преципитации.

Для образования кристалла необходимо наличие ионной пары — аниона и катиона (например, иона кальция и иона оксалата). Перенасыщение мочи различными видами ионов в конечном итоге приводит к их преципитации в виде кристаллов, к последующему их росту, кульминацией чего является образование камня [5, 6].

Кроме степени насыщения на растворимость ионов влияет ионная сила, способность к комплексообразованию, pH мочи и скорость ее тока. pH мочи также является важным фактором растворимости. Например, при кислых значениях pH мочевая кислота практически не диссоциирует и легко преципитирует; тогда как фосфатные соли (фосфат кальция), наоборот, малорастворимы при щелочных значениях pH мочи. Нарушение тока мочи также будет способствовать выпадению кристаллов, свидетельством чему является повторное образование камней в условиях частичной обструкции на фоне аномалий развития.

Довольно часто при перенасыщении мочи не выявляется кристаллурии. По всей видимости, это связано с действием ингибиторов перенасыщения — веществ, которые повышают способность мочи удерживать кристаллоиды в растворенном состоянии. Важными ингибиторами образования фосфатно-кальциевых кристаллов и камней являются пирофосфаты, цитрат, магний и низкомолекулярные вещества, а оксалатно-кальциевых — пирофосфаты и высокомолекулярные вещества.

Важными активаторами кристаллообразования является инфекция мочевой системы и pH мочи. Так, трипельфосфаты образуются только вследствие действия уреазоактивной флоры и являются свидетельством инфекции мочевой системы. Стойкое изменение pH мочи вследствие тех или иных заболеваний также может провоцировать кристаллообразование и рост камней. Например, при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) pH мочи постоянно сдвинут в кислую сторону, что приводит к образованию мочекислых камней из-за снижения растворимости мочевой кислоты в кислой среде [5, 6, 12].

Следует отметить, что понятия «дисметаболическая нефропатия» и «кристаллурия» не являются синонимами. Кристаллурия может носить транзиторный характер, выявляясь, например, на фоне интеркуррентных заболеваний, таких как респираторные вирусные инфекции. Дисметаболическая нефропатия, в свою очередь, не всегда сопровождается кристаллурией (например, после курса терапии и/или на фоне соблюдения диеты).

Оксалатно-кальцевая кристаллурия

Одной из наиболее распространенных кристаллурий в детском возрасте к настоящему времени остается оксалатно-кальцевая кристаллурия.

У большинства больных с оксалатно-кальцевой кристаллурией нет выраженного нарушения метаболизма оксалатов или повышения их экскреции с мочой, но выявляется гиперкальциурия. Однако кристаллы оксалата кальция могут образовываться и при нормальном уровне кальция в моче, вследствие повышения содержания оксалатов. Таким образом, патогенез оксалатно-кальцевой кристаллурии может быть связан как с нарушением обмена кальция, так и с нарушением обмена оксалатов. Так как все оксалатные кристаллы содержат кальций, термины «оксалатная нефропатия» и «оксалатно-кальцевая нефропатия» употребляются как синонимы.

Оксалаты являются конечным метаболическим продуктом в организме, поэтому все они должны экскретироваться. Оксалаты попадают в организм экзогенно с пищей и всасываются в кишечнике или образуются эндогенно. Оксалаты полностью фильтруются в клубочках, затем реабсорбируются и секретируются в канальцах. Даже при небольшом повышении количества оксалатов в моче вследствие их высокой ионной силы высока вероятность выпадения кристаллов оксалата кальция, которые практически нерастворимы.

Гипероксалурические состояния возникают при увеличении всасывания оксалатов в кишечнике либо при повышении их эндогенного образования (табл.).

Таблица Известные причины гипероксалурии (по Д. Фрейтаг, К. Хруска, 1987, с изменениями)	
1. Увеличенная абсорбция оксалатов	2. Повышенная эндогенная выработка
Повышенное поступление с пищей Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) Кишечные анастомозы Нарушения микрофлоры кишечника	Аскорбиновая кислота (витамин С) Пиридоксин (дефицит витамина В ₆) Этиленгликоль Первичная гипероксалурия

Избыточное всасывание оксалата в кишечнике при питании продуктами, содержащими большие количества щавелевой кислоты (ревеня, шпината, шоколада, крепкий чай, избыток аскорбиновой кислоты и др.) может возникать при увеличенном потреблении с пищей предшественников оксалата, таких как аскорбиновая кислота и этиленгликоль, либо при авитаминозе В₆, что означает недостаточность пиридоксина, то есть коэнзима, участвующего в превращении глиоксилата в глицин. Приобретенной гипероксалурии способствуют нарушения функции желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся усиленным всасыванием оксалата. Они возникают при региональном энтерите, синдроме слепой кишки, хроническом панкреатите, хроническом гастрите, неотропическом спру, а также после панкреозектомии или резекции части кишки. Этот тип гипероксалурии возникает при хирургических вмешательствах, связанных с созданием желудочно-кишечного обхода, когда при интактной толстой кишке создаются условия для движения пищи в обход дистального отдела тонкой кишки и наблюдается избыточное всасывание оксалатов, поступивших с пищей. У таких пациентов развивается стеаторея и затем гипероксалурия. Эти нарушения обусловлены повышением содержания в содержимом толстой кишки жирных кислот. Следует отметить, что жирные и желчные кислоты увеличивают проницаемость толстой кишки для органических веществ, подобных оксалату [7]. Одним из важных факторов нормального обмена оксалатов в кишечнике является *Oxalobacter formigenes* (*O. formigenes*), который относится к обычным представителям кишечной микрофлоры и обеспечивает утилизацию около 40–45% оксалатов в полости кишечника. При стойком нарушении кишечного биоценоза число *O. formigenes* снижается и соответственно увеличивается количество всасываемого оксалата. В целом следует отметить, что роль нарушений ЖКТ в развитии оксалатно-кальцевой кристаллурии настолько велика, что обнаружение оксалатной нефропатии требует обязательной консультации гастроэнтеролога и соответствующего обследования [13, 15].

В генезе гипероксалурий играет важную роль нарушение почечных цитомембран. Причины мембранопатий разнообразны. Лабильность фосфолипидного слоя цитомембран может приводить к кальцифилаксии — нарушению гомеостаза внутриклеточного кальция, приводящего к патологической кальцификации. Нестабильность цитомембран может быть результатом повышенной активности процессов перекисного окисления липидов, как вследствие окислительного стресса, так и снижения факторов антиоксидантной защиты. Все это будет приводить к ускоренному метаболизму мембранных фосфолипидов, вследствие активации фосфолипаз, и высвобождению компонентов липидной оболочки — фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, которые через этаноламин и серин будут метаболизироваться в оксалат [3, 5, 6].

Первые симптомы заболевания могут проявиться в любом возрасте, однако чаще отмечаются у детей 5–7 лет в виде лабораторных изменений. Клинически, как правило, данное заболевание себя никак не проявляет. Ввиду отсутствия специфических признаков самочувствие детей, как и общее состояние, чаще всего не страдают. Как правило, это дети, склонные к аллергическим реакциям, к ожирению, дети с синдромом вегетативной дистонии по симпатико-тоническому типу [16]. Иногда отмечаются жалобы на дизурические явления, особенно при присоединении инфекции мочевой системы.

Что касается лабораторных изменений, то мочевой синдром представлен оксалатно-кальцевой или фосфатно-кальцевой кристаллурией, гематурией разной степени выраженности, незначительной протеинурией, абактериальной лейкоцитурией. Также отмечено снижение антикристаллообразующей способности мочи, выявляется фосфолипидурия и повышение фосфолипазной активности мочи. Характерна гиперстенурия.

Морфологически выявляется деструкция апикальных поверхностей эпителия канальцев почек, лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция. В просветах канальцев и интерстиции обнаруживаются кристаллы оксалата кальция. При прогрессировании заболевания отмечаются явления склероза, вовлечение гломерул.

В случае прогрессирующего течения заболевания, учитывая особенности патогенеза, возможно развитие тубулоинтерстициального нефрита, мочекаменной болезни, рецидивирующего течения пиелонефрита.

Фосфатная кристаллурия

Чаще всего фосфатурия встречается при хроническом течении инфекции мочевой системы, что является основной причиной фосфатурии. Особенное значение для этого имеют микроорганизмы с уреазной активностью. Уреаза разлагает мочевины с ошелачиванием мочи, что приводит к перенасыщению мочи фосфатами магния и аммония (струвит). Соединение струвита с углекислым апатитом в различных количествах приводит к образованию трипельфосфатных кристаллов. Для кристаллизации трипельфосфатов и дальнейшего формирования камней необходима щелочная реакция мочи. Истинная фосфатурия (или первичная) встречается при заболеваниях центральной нервной системы.

Часто фосфатно-кальцевая кристаллурия сопровождается оксалатно-кальцевой, но выражена при этом в меньшей степени. Фосфатурия также может развиваться вследствие нарушения кальцевого обмена при гиперкальциуриях, при этом кристаллы будут представлены в основном фосфатом кальция.

Нарушения обмена мочевой кислоты

Уратная (подагрическая) нефропатия — патология почек, возникающая вследствие нарушения обмена пуринов или избыточного выведения солей мочевой кислоты почками, приводящая в уратному нефролитиазу или тубулоинтерстициальному нефриту.

Уратные нефропатии в зависимости от происхождения могут быть первичными и вторичными. Первичные уратные нефропатии обусловлены наследственными нарушениями метаболизма мочевой кислоты (подагра, синдром Леша–Нигана). Вторичные возникают как осложнения других заболеваний (эритремии, миеломной болезни, хронической гемолитической анемии, алкоголизма и др.), являются следствием применения некоторых препаратов (тиазидные диуретики, цитостатики, салицилаты, циклоспорин А и др.) или нарушения функции канальцев почек и физико-химических свойств мочи (при пиелонефрите, тубулоинтерстициальном нефрите и др.) [1, 2, 4, 9].

Мочевая кислота (урат) является конечным продуктом обмена пуринов. Следовательно, количество образующейся мочевой кислоты определяется количеством пуринов, поступивших с пищей, эндогенной продукцией и интенсивностью их перехода в мочевую кислоту. Большинство свободных пуриновых оснований утилизируется для ресинтеза пуриновых нуклеотидов.

На кристаллизацию мочевой кислоты влияют рН мочи, суточная экскреция мочевой кислоты и объем мочи. При повышении рН мочи растворимость мочевой кислоты резко возрастает (при изменении рН от 5 до 6 концентрация недиссоциированной формы снижается в 6 раз). В ночное время суток (во время сна) повышается экскреция уратов, снижается количество мочи, а также отсутствует подщелачивание мочи, что усугубляет риск выпадения кристаллов уратов [5, 12].

У больных с уратной нефропатией выявляется дефект почечной экскреции аммония, приводящий к избыточной экскреции титруемых кислот и снижению рН мочи. Причинами экскреции постоянно кислой мочи могут быть заболевания ЖКТ, сопровождающиеся диареей, вследствие дегидратации и/или потери бикарбонатов, а также при илеостоме, лекарственно-индуцированной ацидификации.

Уратурия, как причина, обусловившая поражение почек, выявляется у 14–26% больных. Уратные нефропатии (интерстициальный нефрит на фоне уратурии) представляют собой хронически протекающие заболевания, характеризующиеся умеренной протеинурией, микрогематурией и мочекислой кристаллурией. Результаты обследования детей с уратурией и их родственников выявили обменные нарушения, носящие семейный характер. Очень информативным оказался генеалогический анализ родословных, что позволяет выявлять определенный спектр почечной и внепочечной патологии среди родственников. Так, развитие уратной нефропатии на фоне ожирения, гиперлипидемии, инсулинрезистентного сахарного диабета рассматривается как клиническое проявление метаболического синдрома, который носит семейный характер. Первые проявления синдрома отмечаются уже в подростковом возрасте. Другая причина развития гиперурикозурии — медикаментозная (диуретики, анальгетики, цитостатики). Экскреция мочевой кислоты с мочой считается превышающей норму при уровне более 1 мг на 1 мл, когда возникает опасность повреждения интерстициальной ткани почек, сосудов и камнеобразования. Что касается клинических проявлений, то при уратной нефропатии могут появиться жалобы на дизурические явления, рецидивирующие боли в животе, боли в поясничной области, в случае уrolитиаза (у 5–41%) развивается почечная колика, в тяжелых случаях появляются клинические проявления подагры [4].

Нарушения обмена цистина

Цистин является продуктом метаболизма метионина и представляет собой наименее растворимую из встречаемых в природе аминокислот. Кристаллы цистина выпадают при превышении порога растворимости (более 400 мг/л) и при кислой реакции мочи [1, 2, 5, 9].

Можно выделить две основные причины повышения концентрации цистина в моче: избыточное накопление цистина в клетках почки и нарушение обратного всасывания цистина в почечных канальцах.

Однако наиболее часто кристаллы цистина выявляются при нефропатиях с преимущественным поражением канальцевого аппарата почек (пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), и такая цистинурия носит вторичный характер. Если кристаллы оксалатов, уратов, фосфатов могут появляться эпизодически и при различных колебаниях в диете, то наличие цистина в моче — всегда признак патологии.

Диагноз цистинурии может быть заподозрен у любого пациента при наличии в анамнезе камней в почках, с текущими явлениями уrolитиаза, отягощенным семейным анамнезом по мочекаменной болезни и специфическим янтарным окрасом камней.

Диагностические критерии ДН у детей

Постановка диагноза ДН включает в себя комплексную оценку образа жизни ребенка, характер его питания, генеалогический анамнез, результаты лабораторно-инструментальных методов исследования. Скудность клинических проявлений компенсируется характерными лабораторными и инструментальными признаками заболеваний.

Лабораторно-инструментальная диагностика ДН основывается на выявлении кристаллурии в общем анализе мочи, повышении концентрации тех или иных солей в биохимическом исследовании мочи, исследовании антикристаллобразующей способности мочи (АКОСМ) и тестов на кальцифилаксию и перекиси в моче, ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек и мочевыводящих путей.

Выявление кристаллов солей только в общих анализах мочи не является основанием для постановки диагноза ДН. Следует иметь в виду, что кристаллурия у детей часто бывает транзиторной и не связанной с патологией обмена и нестабильностью почечных цитомембран. Особенно это касается кристаллурии, выявляемой на высоте лихорадки, после перенесенных инфекций, диареи, а также у детей в периоде новорожденности при развитии «мочекислотного инфаркта».

Для подтверждения диагноза ДН при выявлении кристаллурии в общем анализе мочи проводится биохимическое исследование мочи, где следует обратить внимание на концентрацию солей (оксалаты, мочева кислота, кальций, фосфор и др.) и показатели функции канальцев (глюкоза, титруемая кислотность, аммиак, pH и др.), что позволяет выявить не только повышение экскреции тех или иных веществ, но и оценить условия для кристаллообразования, степень вовлеченности тубулярного аппарата в патологический процесс.

Повышение экскреции солей по данным биохимического исследования мочи при нормальных общих анализах мочи и отсутствии изменений при УЗИ почек также не может в полной мере свидетельствовать о ДН у ребенка, однако позволяет вынести полученные изменения в диагноз, например: гипероксалурия, гиперуриатурия и т. д.

При подозрении на ДН отсутствие кристаллурии и повышенной экскреции солей с мочой у ребенка в данный момент не позволяет достоверно исключить этот диагноз. Нормальные показатели в общем и биохимическом анализах мочи могут быть обусловлены, например, правильной диетой и режимом жизни ребенка в данный период, тогда как предпосылки к тем или иным обменным нарушениям сохраняются.

Поэтому важно определить способность мочи растворять различные соли. Для этой цели проводится анализ на АКОСМ к оксалатам кальция, фосфатам кальция и трипельфосфатам, наиболее часто встречаемым при кристаллуриях у детей. В нормальной моче способность растворять эти соли и предотвращать кристаллообразование сохранна за счет наличия ингибиторов кристаллообразования и отсутствия или малой активности активаторов (промоторов) кристаллообразования. При ДН АКОСМ снижена в различной степени за счет повышения концентрации этих солей в растворенном виде и/или нарушения баланса ингибиторов и активаторов.

Тест на кальфилаксию позволяет выявить нарушение клеточного гомеостаза кальция, приводящее к патологической кальцификации клеток и тканей. Тест на перекиси в моче отражает активность процессов перекисного окисления липидов цитомембран, повышение уровня перекисей будет являться признаком нестабильности цитомембран.

Ценность методов исследования мочи на АКОСМ, кальцифилаксию и перекиси заключается в возможности доклинического выявления патологии даже при отсутствии каких-либо других лабораторных признаков и в использовании их для контроля эффективности проводимой терапии [3].

Изменения, выявляемые при ультразвуковом исследовании почек, как правило, малоспецифичны и заключаются в очаговом или диффузном повышении эхогенности паренхимы почек за счет отложения кристаллов. Показанием к проведению более углубленного, в частности рентгенологического обследования, является обнаружение в почке при проведении УЗИ микролитов или включений, дающих эффект эхонегативной дорожки.

Общие подходы к лечению ДН

С учетом особенностей этиопатогенеза комплексное лечение ДН предполагает проведение мероприятий неспецифического (нормализация образа жизни, исключение гиподинамии, повышенный питьевой режим) и специфического характера (диета, коррекция метаболических нарушений медикаментозной терапией).

Нормализация образа жизни, физическое и психическое здоровье являются важным условием для достижения положительного эффекта в терапии ДН. Выраженные и длительные нарушения этих составляющих в конечном счете реализуются в микроциркуляторных отклонениях, ведущих к гипоксии, и/или в непосредственном повреждающем воздействии на клетки. Все это активизирует и/или усугубляет нарушения клеточного обмена, интенсивность перекисного окисления липидов мембран, их нестабильность и т. д.

Прием большого количества жидкости является универсальным способом лечения любой ДН, так как способствует уменьшению концентрации растворимых веществ в моче. Также важно время приема жидкости, особенно в периоды максимальной суточной концентрации мочи, т. е. во время сна. Поэтому одной из целей лечения является никтурия, что достигается приемом жидкости перед сном. Предпочтение следует отдавать простой или минеральной воде, поскольку длительный прием жидкостей, например, подкисляющих мочу или содержащих углеводы, может вызвать увеличение экскреции кальция [5].

Диета позволяет в значительной степени снизить метаболическую нагрузку на тубулярный аппарат.

При лечении больных с оксалатной нефропатией назначается картофельно-капустная диета, при которой снижается поступление оксалатов с пищей и нагрузка на тубулярный аппарат. 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.

Также необходимо исключить экстрактивные мясные блюда, богатые оксалатами щавель, шпинат, клюкву, свеклу, морковь, какао, шоколад и др. «Подщелачивающий» эффект оказывают курага, чернослив, груши.

Из минеральных вод используются такие, как «Славяновская» и «Смирновская», по 3–5 мл/кг/сут в 3 приема курсом 1 мес 2–3 раза в год.

При лечении уратной нефропатии диета предусматривает исключение богатых пуриновыми основаниями продуктов (печень, почки, мясные бульоны, горох, фасоль, орехи, какао и др.). Преимущество должно отдаваться продуктам молочного и растительного происхождения. Важным условием успешной терапии является достаточное употребление жидкости — от 1 до 2 л в сутки. Предпочтение следует отдавать слабощелочным и слабоминерализованным водам, отвaram трав (хвощ полевой, укроп, лист березы, брусничный лист, клевер пашенный, спорыш и др.), отвару овса. Для поддержания pH мочи в пределах 6,2–6,6 можно использовать цитратные смеси (Уралит-У, Блемарен, Магурлит, Солимок и др.), которые обладают значительной буферной емкостью [1, 4, 5, 9, 10].

Специфическая терапия должна быть направлена на предупреждение кристаллообразования, выведение солей, нормализацию обменных и энергетических процессов. Поскольку в большинстве случаев мембранопатия у детей является одним из звеньев патогенеза ДН, основной акцент делается на антиоксидантную и мембраностабилизирующую терапию.

Медикаментозная терапия включает мембранотропные препараты и антиоксиданты [5, 6, 9]. Лечение должно быть длительным и курсовым для достижения пролонгированного эффекта.

Пиридоксин (витамин В6) назначается в дозе 1–3 мг/кг/сут (до 400 мг/сут) в течение 1 мес ежеквартально. Витамин В6 оказывает мембраностабилизирующее действие за счет участия в обмене жиров в качестве антиоксиданта и обмене аминокислот. Целесообразно также назначение препарата Магне В6 из расчета 5–10 мг/кг/сут курсом в течение 2 мес 3 раза в год.

Мембраностабилизирующее действие оказывает витамин А, который встраивается в билипидный слой и нормализует взаимодействие белков и липидов мембраны. Суточная доза витамина А 1000 МЕ на год жизни ребенка, курсом 1 мес ежеквартально.

Токоферол ацетат (витамин Е) является мощным антиоксидантом, который поступает в организм извне и вырабатывается эндогенно. Необходимо помнить, что экзогенное введение витамина Е может тормозить его эндогенную продукцию по механизму отрицательной обратной связи. Витамин Е укрепляет белково-липидные связи клеточных мембран, участвует в процессах акцепции электронов при свободно-радикальных реакциях на мембранах. Назначается с витамином А в дозе 1–1,5 мг/кг массы в сутки.

В качестве мембраностабилизаторов также используются Димефосфон и Ксидифон. Димефосфон восстанавливает связь между окислением и фосфорилированием в клеточном дыхании, разобщенность которого наблюдается при нестабильности митохондриальных мембран, прерывая каскадные процессы перекисного окисления липидов. Применяется в дозе 1 мл 15% раствора на каждые 5 кг веса, 3 приема в сутки. Курс — 1 мес, 3 раза в год.

Ксидифон является комплексообразующим препаратом, который облегчает включение кальция в митохондрии и предупреждает отложение его нерастворимых солей. Назначается в дозе 10 мг/кг/сут 2% раствора в 3 приема. Курс — 1 мес, 2 раза в год.

В лечении детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией широко применяется фитотерапия. Из комбинированных фитопрепаратов рекомендуется применение Цистона, Фитолизина и Канефрона. Цистон назначается в дозе 1–2 таблетки 2–3 раза в день курсом от 3 до 6 мес. Канефрон у взрослых применяется в форме драже и капель: по 2 драже 3 раза в день (или по 50 капель 3 раза в день). Для детей доза уменьшается в 2–3 раза в зависимости от возраста: по 11–25 капель или по 1 драже 3 раза в день в течение 6–8 недель [3].

Помимо этого, назначается окись магния, особенно при первичной гипероксалурии, в дозе 0,15–0,2 г/сут. При первичной гипероксалурии следует иметь в виду, что любая терапия является паллиативной. Радикальным методом лечения оксалоэза является трансплантация печени, что устраняет дефект отсутствия аланин-глиоксилаттрансферазы и восстанавливает нормальный обмен оксалатов.

При гиперурикемии важно уменьшить концентрацию мочевой кислоты до 6 мг/100 мл и менее. Для этого используются средства, снижающие синтез мочевой кислоты, — ингибиторы ксантиноксидазы. Применение в педиатрии аллопуринола ограничено из-за возможных осложнений — гепатит, эпидермальный некроз, алопеция, лейко- и тромбоцитопения, повышение уровня ксантина в крови. Под строгим контролем аллопуринол назначают в дозе 0,2–0,3 г/сут в 2–3 приема в течение 2–3 нед, затем доза снижается. Длительность общего курса — до 6 мес. Никотинамид является более слабым ингибитором активности ксантиноксидазы, чем аллопуринол, но лучше переносится; назначается в дозе 0,005–0,025 г 2–3 раза в сутки по 1–2 мес повторными курсами. Колхицин снижает транспорт пуриновых оснований и скорость их обмена. Назначается в дозе 0,5–2 мг/сут сроком от 18 мес до нескольких лет.

Урикозурическим эффектом также обладают оротовая кислота, Цистон, Этомид, Цистенал, Фитолизин и др. Калия оротата таблетки назначаются в дозе 10 мг/кг в сут в 2–3 приема в течение 1 мес. Урикозурическим и урикозостатическим действием обладает также бензбромарон, который применяют по 50–100 мг/сут 2–3 раза в сочетании с салуретиками и цитратом натрия [5, 6, 9].

Лечение при фосфатной кристаллурии должно быть направлено на подкисление мочи (минеральные воды: «Нарзан», «Арзни», «Дзау-суар» и др.; препараты: Цистенал, аскорбиновая кислота, метионин). Назначается диета с ограничением продуктов, богатых фосфором (сыр, печень, икра, курица, бобовые, шоколад и др.). При выраженной экскреции фосфата кальция необходимо добиться снижения всасывания фосфора и кальция в кишечнике (например, назначением Альмагеля). Обязательным компонентом лечения при наличии трипельфосфатов является антибактериальная терапия и санация хронической инфекции мочевой системы [9].

Лечение цистиноза и цистинурии включает диету, высокожидкостный режим и медикаментозную терапию, направленную на подщелачивание мочи и повышение растворимости цистина [2, 4–6].

Цель диетотерапии — предотвратить избыточное поступление в организм ребенка предшественника цистина — метионина и других серосодержащих кислот. Для этого также исключают (или резко ограничивают) из рациона питания ребенка богатые метионином и серосодержащими аминокислотами продукты — творог, рыбу, яйца, мясо и др. Поступление метионина при таких диетических мероприятиях сокращается до 0,7 г/сут. Поскольку метионин необходим растущему организму ребенка для пластических процессов, длительное применение строгой диеты невозможно, поэтому через 4 нед от начала диетотерапии рацион ребенка расширяется и приближается к обычному, но характеризуется строгим исключением рыбы, творога и яиц.

Количество жидкости, употребляемой ребенком, должно быть не менее 2 л/сут, особенно важно принимать жидкость перед сном. Для подщелачивания мочи используется цитратная смесь, растворы гидрокарбоната натрия, Блемарен, щелочные минеральные воды. Это позволяет добиться повышения pH мочи до 7,5–8,0. Снижению концентрации цистина и повышению pH мочи будут также способствовать ингибиторы карбоангидразы (Диакарб) и Гипотиазид.

Для повышения растворимости цистина и предупреждения кристаллизации назначается пеницилламин, с целью активации тиолзависимых ферментов. Пеницилламин обладает некоторой токсичностью и антиметаболическим действием на пиридоксин, поэтому в начале терапии назначаются невысокие дозы препарата — 10 мг/кг/сут в 4–5 приемов, далее доза увеличивается в течение недели до 30 мг/кг/сут, а при цистинозе — до 50 мг/кг/сут. Лечение пеницилламином должно проводиться под контролем содержания цистина в лейкоцитах и/или цианиднитропруссидного теста (проба на цистин в моче, где концентрация цистина должна составлять до 150–200 мг/л). При достижении этих показателей доза пеницилламина снижается до 10–12 мг/кг/сут. Лечение пеницилламином проводится длительно, годами. Поскольку пеницилламин инактивирует пиридоксин, параллельно назначается витамин В6 (пиридоксин) в дозе 1–3 мг/кг/сут в течение 2–3 мес с повторными курсами. Для стабилизации мембран почечных канальцев назначаются витамин А (6600 МЕ/сут) и витамин Е (токоферол, 1 капля на 1 год жизни 5% раствора в сутки) в течение 4–5 нед с повторными курсами. Имеются данные о положительном эффекте применения вместо пеницилламина менее токсичного его аналога — Купренила в уменьшенной дозе в сочетании с Ксидифоном и другими мембраностабилизаторами [1, 9].

При цистинозе успешно используется трансплантация почки, которая проводится до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Трансплантация почки позволяет значительно увеличить срок жизни больных — до 15–19 лет, однако отложение кристаллов цистина наблюдается и в трансплантате с преимущественным поражением интерстиция и мезангиума, что в конечном итоге приводит к развитию интерстициального фиброза и склерозированию в пересаженной почке и ХПН.

При развитии на фоне ДН и МКБ хронического пиелонефрита необходимо включение в комплексную терапию наряду с антибиотиками иммунокорригирующих препаратов, повышающих эффективность антибиотикотерапии, особенно учитывая часто наблюдающуюся у таких больных поливалентную антибиотикорезистентность. С этой целью могут использоваться различные препараты (Уро-Ваксом, Иммунал, Имунофан, левамизол, Ликопид и др.) [6].

Прогноз при вторичной ДН в целом благоприятен. В большинстве случаев при соответствующем режиме, диете и

медикаментозной терапии удается добиться стойкой нормализации соответствующих показателей в моче. В отсутствие лечения или при его неэффективности наиболее естественными исходами ДН являются МКБ и тубулоинтерстициальный нефрит.

Диспансерное наблюдение и профилактика

Диспансерное наблюдение включает в себя ежегодное обследование по плану. При необходимости биохимическое исследование мочи проводят 1 раз в 3–6 месяцев. Основные профилактические мероприятия направлены на сбалансированное питание ребенка и профилактику осложнений (инфекция мочевой системы, мочекаменная болезнь, тубулоинтерстициальный нефрит).

Литература

1. Вельтищев Ю. В., Игнатова М. С. Наследственные и врожденные болезни почек и мочевыводящих путей. В кн.: Наследственная патология человека / Под ред. Ю. В. Вельтищева, Н. П. Бочкова. М., 1992. Т. 2. С. 3–71.
2. Возианов А. Ф., Майданник В. Г., Бидный В. Г., Багдасарова И. В. Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга плюс, 2002. С. 214–225.
3. Длин В. В., Османов И. М., Юрьева Э. А. Обменные нефропатии. М.: Оверлей, 2009. 128 с.
4. Игнатова М. С. Наследственные и врожденные нефропатии. В кн.: Нефрология / Под ред. И. Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 337–371.
5. Малкоч А. В. Дисметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь. В кн.: Нефрология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням. М.: Медпрактика, 2005. Т. 6. С. 472–516.
6. Малкоч А. В., Бельмер С. В. Мочекаменная болезнь у детей // Лечащий Врач. 2005, № 7. [Электронный ресурс: URS <https://www.lvrach.ru/2005/07/4532751/>, дата обращения: 17.08.2018].
7. Малкоч А. В., Бельмер С. В. Нефропатии при целиакии // Лечащий Врач. 2012, № 8. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435496/> (дата обращения: 17.08.2018).
8. Рычкова С. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2010, № 8. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15392892/> (дата обращения: 17.08.2018).
9. Юрьева Э. А., Длин В. В. Диагностический справочник нефролога. Клиническая и лабораторная диагностика. М.: Изд. «Медпрактика-М», 2007. 352 с.
10. Cameron J. S., Moro F., Simmonds H. A. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology // *Pediatr. Nephrol.* 1993; 7: 105–118.
11. Indridason O. S., Birgisson S., Edvardsson V. O., Sigvaldason H., Sigfusson N., Palsson R. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 40, № 3. P. 215–220.
12. Jobs K., Rakowska M., Paturej A. Urolithiasis in the pediatric population — current opinion on epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation and treatment // *Dev Period Med.* 2018; 22 (2): 201–208.
13. John C. Lieske Probiotics for prevention of urinary stones [Электронный ресурс]. URL: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.11.86> (дата обращения: 17.08.2018).
14. Romero V., Akpinar H., Assimos D. G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors // *Rev Urol.* 2010. Vol. 12, № 2–3. P. 86–96.
15. Sadaf H., Raza S. I., Hassan S. W. Role of gut microbiota against calcium oxalate. // *Microb Pathog.* 2017 Aug; 109: 287–291.
16. Sakhaee K., Capolongo G., Maalouf N. M., Pasch A., Moe O. W., Poindexter J. et al. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones // *Nephrol Dial Transplant.* 2012. № 8. P. 3201–3209.

А. В. Малкоч*¹, кандидат медицинских наук, профессор

Е. Г. Куликова**

Ю. Б. Юрасова***, доктор медицинских наук, профессор

* **ФГБОУ ДПО РМАНПО**, Москва

** **ГБУЗ МО МОКДЦД**, Мытищи

*** **ФГБОУ ВО МГУП**, Москва

¹ Контактная информация: malkoch@mail.ru

Дисметаболические нефропатии в практике педиатра/ А. В. Малкоч, Е. Г. Куликова, Ю. Б. Юрасова

Для цитирования: Лечащий врач № 1/2019; Номера страниц в выпуске: 34–39

Теги: диета, водно-питьевой режим, энерготропные препараты