

составляла не менее 6 месяцев. Полностью лечение прошли 7 детей с гистологически подтвержденным саркоидозом. При этом средняя доза преднизолона была снижена с 49 мг/день (1,3 мг/кг) до 18 мг/день (0,5 мг/кг) спустя 3 месяца лечения метотрексатом, и до 9,9 мг/день (0,2 мг/кг) и 7,3 мг/день (0,1 мг/кг) через 6 месяцев и по окончании наблюдения за больными соответственно. Клинические и лабораторные параметры достоверно улучшились после начала применения метотрексата. Через 3 месяца терапии клиническое состояние улучшилось согласно шкале клинической тяжести состояния с $8 \pm 1,1$ пунктов до $0,8 \pm 0,5$ и $0,5 \pm 0,3$ пунктов к концу наблюдения. В периферической крови достоверно снизилась СОЭ и увеличилось содержание гемоглобина. Достоверно уменьшилась активность АПФ сыворотки крови. Побочных реакций на метотрексат отмечено не было. Авторы работы сделали вывод о том, что лечение низкими дозами метотрексата эффективно и безопасно при лечении саркоидоза у детей [11, 27]. Целесообразность назначения метотрексата при малой эффективности стероидов отмечалась и другими авторами [22].

При саркоидозе с нефротическим синдромом у 13-летней девочки внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с приемом внутрь циклофосамида позволила достичь только стабилизации состояния [9].

В Индии лечение оральными стероидами или сочетанием хлорохина с нестероидными противовоспалительными препаратами или без ИКС давало одинаково хороший результат. Длительное наблюдение провели не во всех случаях, однако частота рецидивов составила около 66%. В одном случае было отмечено суперинфицирование кислотоупорными бактериями [12].

Таким образом, саркоидоз детского возраста в настоящее время достаточно актуален и педиатры должны быть знакомы с признаками этой патологии в разные возрастные периоды. Диагноз детского саркоидоза всегда должен быть подтвержден биопсией, что позволяет избежать неоправданной противотуберкулезной или гормональной терапии. Наблюдение таких детей следует проводить в многопрофильных учреждениях, учитывая, что саркоидоз поражает большинство органов и систем, а жизни угрожают поражения сердца и нервной системы. Как и у взрослых, детский внутригрудной саркоидоз далеко не всегда требует агрессивного лечения, тогда как при системном, прогрессирующем и хроническом саркоидозе только применение стероидов и иммунодепрессантов позволяет облегчить состояние пациентов. В то же время нет убедительных данных за то, что существующие ныне методы медикаментозного воздействия как-то влияют на долгосрочный прогноз течения саркоидоза.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2004, приложение № 4.

© Коллектив авторов, 2002

Е.И. Прахин, М.Ю. Реушев, С.В. Бороздун, Л.С. Эверт

ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ НЕФРОЛИТИАЗ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Красноярская государственная медицинская академия, Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярский государственный университет, г. Красноярск, РФ

Внимание многих исследователей, занимающихся проблемой кристаллурии и уролитиаза, привлекает изучение оксалатно-кальциевого обмена. В индустриальных странах нефролитиазом страдает 1—5% взрослого населения [8]. Редкая частота встречаемости мочекаменной болезни в детской популяции связана с более высокой концентрацией в детской моче гликозаминогликанов и, следовательно, более сильной ингибцией скопления кристаллов кальция оксалата макромолекулами мочи [28]. Экскреция оксалата, первичная детерминанта уровня насыщенности мочи

кальцием оксалатом и формирование кальций-оксалатных кристаллов являются ключевой фазой при нефролитиазе [2].

Формирование кальций-оксалатного нефролитиаза зависит не только от гиперкальциурии и гипероксалурии, но и от адгезии кристаллов на поверхности почечного эпителия, количественного или качественного дефицита ингибиторов кристаллизации в моче [3,7]. Присутствует и наследственный компонент, однако до настоящего времени никакая генетическая аномалия не была идентифицирована. Аллельные изменения в гене рецепто-

ра витамина D (VDR) были предложены как частичное объяснение дифференцированной абсорбции кальция и/или его повышенной экскреции у пациентов с нефролитиазом. Полиморфизм этого гена связан с изменением активности витамина D. При исследовании генома у пациентов с гиперкальциурией и нефролитиазом выделен генотип, который был связан с более агрессивным течением мочекаменной болезни [23].

В настоящее время более пристально изучают биохимические механизмы развития нефролитиаза. Многие зарубежные исследования посвящены выявлению и идентификации ингибиторов и промоторов кристаллизации в моче, а также непосредственному влиянию оксалата и кристаллов кальция оксалата на почечный эпителий [12, 13, 15, 24, 33, 35].

Имеются сообщения о том, что моча человека, особенно ее макромолекулярная фракция, отчетливо предотвращает адгезию кальций-оксалат-моногидрат кристаллов на почечный эпителий [34]. Ингибитором данного процесса является специфический белок в моче с молекулярной массой около 21—35 кД. Первые 20 аминокислот его структуры соответствовали легким цепям интер- α -трипсин ингибитора (IaI) под названием bicunin. Изолированный bicunin ингибирует адгезию кристаллов при минимальных концентрациях 10 ng/ml и блокирует полностью при 200 ng/ml [4, 12].

Bicunin синтезируется в гепатоцитах как конец карбоксил-содержащей молекулы предшественника α_1 -микроглобулина. Эта концепция подтверждена исследованиями, при которых обнаружено, что мРНК, программирующая для bicunin или интер- α -ингибитора белок, выражена в печени, но не в других органах [22]. Iida S. et al. [21] наблюдали увеличение bicunin мРНК в клетках почек, подвергнутых воздействию оксалата и кристаллами кальция оксалата. Как один из маркеров нефролитиаза рассматривается возрастание уровня мРНК гепарансульфатпротеингликана в дистальных и проксимальных канальцах почек [21]. Вероятно, что гипероксалатурия и кальций-оксалатный нефролитиаз стимулируют эпителиальные клетки почек к повышенному синтезу этого семейства белков.

В то же время доказано, что α_1 -микроглобулин отдельно от bicunin может рассматриваться как другая схема ингибции кристаллизации кальция оксалата *in vitro*. Концентрация α_1 -микроглобулина в моче у больных с кальций-оксалатным нефролитиазом была значительно ниже, чем у здоровых. Таким образом, уменьшение концентрации α_1 -микроглобулина в моче может быть, хотя бы частично, ответственно за увеличение риска кальций-оксалатной кристаллурии [33].

Интерес представляют сообщения о роли основного протеина протеингликана при кальций-оксалатном нефролитиазе. Основной протеин про-

теингликана демонстрирует *in vitro* достоверную ингибцию роста кристаллов кальция оксалата, представляет собой одну единицу с молекулярной массой 26 кДа и аминокислотным рядом. При идентификации соответствия легкой цепи (bicunin) интер- α -трипсин ингибитора доказано, что часть bicunin может существовать как составляющее гликопротеина, либо может быть ковалентно связана с одной или большим количеством полипептидных цепей, упоминающихся как тяжелая цепь (HC)1, HC2 и HC3. Комбинация этих цепей формирует по крайней мере две молекулы — интер- α -ингибитор, состоящий из bicunin, HC1 и HC2, и пре- α -ингибитор (PaI), включающий bicunin и HC3. Интер- α -ингибитор имеет молекулярную массу примерно 220 кД, молекулярная масса пре- α -ингибитора составляет примерно 150 кД. Уровни и молекулярная масса bicunin-содержащих белков (интер- α -ингибитор, пре- α -ингибитор) увеличиваются у людей с камнеобразованием. В этом случае экскреция с мочой свободного bicunin не изменялась, а экскреция bicunin-содержащих интер- α -ингибитор-белков была высокой [22].

Свободный bicunin присутствует в плазме и моче человека. Сообщено о содержании в моче человека 2 изоформ bicunin — 35 кД белок и 21 кД белок, которые ингибируют формирование кристаллов кальция оксалата. Идентифицирован третий изоформ bicunin — белок 45 кД. Источник молекулярной разновидности белка точно не установлен, хотя имеется предположение, что только один тип белка синтезируется в печени, а другие формируются за пределами печени [22].

Остеопонтин — один из белков, который синтезируется почечными эпителиальными клетками. Исследованиями *in vitro* было доказано, что человеческий родственник остеопонтин ингибирует скопление кристаллов кальция оксалата, таким образом играя важную роль в нефролитиазе [35].

В литературе обсуждается роль Тамм-Хорсфалл-гликопротеина, как ингибитора камнеобразования. Этот белок синтезируется канальцевым эпителием и является ингибитором нуклеации и агрегации кристаллов (ингибирует на 76—81%). Доказано, что цитрат усиливает этот эффект [18]. Тамм-Хорсвалл-протеин — основной компонент мочевых цилиндров, участвует в патогенезе острой почечной недостаточности и служит естественным механизмом защиты против инфицирования мочевыводящего тракта, а его функция в литогенезе определяется не столько величиной экскреции, сколько структурными изменениями молекулы белка. Данный гликопротеин отличается высокой склонностью к полимеризации при повышении концентрации электролитов и снижении pH внутриканальной жидкости [1].

Активно изучается влияние Mannan-binding lectin (MBL) на процесс кристаллообразования. MBL — маннансвязывающий сывороточный бе-

лок, взаимодействующий с полисахаридами бактериальных стенок, один из активаторов классического пути комплемента [31]. Плазменный протеин (Mar19) — альтернативно связанная форма в MBL-ассоциированный серин с помощью протеазы 2 является составной частью комплемент-активаторного потока. Предполагается, что Mar19 является кальций-связывающим белком. Рекомбинант Mar19 показал стойкую ингибицию роста кристаллов кальция оксалата *in vitro*. Было сделано заключение, что Mar19 ингибирует формирование кальций-оксалатного нефролитиаза [24].

В проблеме оксалатно-кальциевой кристаллурии и нефролитиаза определенную роль играют факторы гемостаза и, в частности, протромбин. Последний, в конечном счете, в крови деградирует до тромбина, фрагмента 1 (F1), фрагмента 2 (F2), которые содержат все структурные особенности протромбина. Синтез данных протеинов происходит в печени. Есть сообщение, что F1 и F2 могут быть синтезированы клетками канальцевого эпителия [15]. F1 экскретируется мочой человека. Эта форма F1, которая еще называется мочевого протромбин, присутствует в кальциевых камнях, а также является мощной ингибиторной схемой кристаллизации кальция оксалата в моче *in vitro*. Все белки способствуют уменьшению размера кристаллов F1 > протромбин > F2 > тромбин. Эти результаты были подтверждены данными электронной микроскопии. Сокращение размера кристаллов было связано с уменьшением степени кристаллического скопления. Анализ показал, что все белки ингибируют минеральные депозиты F1 (44%) > протромбин (27,4%) > тромбин (10,2%) > F2 (6,5%). Обнаружено, что γ -карбоксиглютаминная кислота является доменом протромбина и F1, который отсутствует у тромбина и F2, и областью молекулы, которая определяет их мощный ингибиторный эффект. Превосходство эффекта F1 над протромбином является, вероятно, результатом большей нагрузки молекулы по сравнению с массовым отношением [15].

Протеины являются преобладающими макромолекулами в моче и часто основными компонентами матрицы мочевых камней. Многие из этих белков *in vitro* проявили себя не только как ингибиторы, но и как промоторы формирования кристаллов кальция оксалата. Считается, что все стадии нефролитиаза, включая нуклеацию, рост, скопление и адгезию кристаллов, моделируются белками мочи [4, 12, 15, 18, 22, 24, 33, 35]. Кислые белки, обнаруженные в минерализованных тканях, действуют как механизм, который запускает ключевую роль ингибиции либо способствует росту минералов типа гидроксипатита и кальция оксалата. Различия в электростатическом поверхностном потенциале белков могут непосредственно определять наличие роста кристаллов кальция оксалата или его ингибирование [11]. Установле-

но, что альбумин влияет на нуклеацию кристаллов кальция оксалата в моче. В его присутствии *in vitro* формируются исключительно кальций-оксалат-дегидрат кристаллы, в то время как кальций-оксалат-моногидрат кристаллы образуются при его отсутствии. Исследования кристаллов кальций-оксалат в моче демонстрируют наличие кальций-оксалат-дегидрата в контрольной группе, тогда как кальций-оксалат-моногидрат, который термодинамически более стабилен, составлял ядро почти всех камнеформирований у больных нефролитиазом. В присутствии альбумина уменьшается средняя величина кристаллов и, следовательно, улучшается их элиминация. Это приводит к мысли, что альбумин может быть важным фактором стабильности мочи человека [10].

В развитии идиопатического кальций-оксалатного уролитиаза, наряду со спектром протеинов, имеет значение и ионный состав мочи. Для больных с кальций-оксалатным нефролитиазом характерны низкий pH мочи и уменьшение содержания в моче свободного цитрата [7, 19, 20, 30, 32]. Соотношение мочевого магния цитрат и кальция цитрат имеет тенденцию к низким значениям. В то же время доказано, что щелочной магний цитрат обладает выраженным ингибиторным эффектом кристаллизации кальция оксалата, что, вероятно, обусловлено преимущественным действием цитрата, но не магния. Магний также эффективно сокращает абсорбцию оксалата в кишечнике и его мочевую экскрецию [25, 32]. Предполагалось, что мочевого кальций увеличивает риск почечных камней. Так как потребляемый в пищу кальций увеличивает кальциурию, то обычно рекомендовали снижать потребление кальция при уролитиазе. Считается, что гиперкальциурия повышает перенасыщенность мочи с преобладанием твердых фаз кальция оксалата и кальция фосфата и тем самым приводит к нуклеации и росту кристаллов в клинически значимые камни. Напротив, есть мнение, что ограничение кальция может быть вредно из-за регуляции гипероксалатурии и риска развития остеопороза. В литературе имеются сообщения о том, что увеличение в диете кальция уменьшает риск уролитиаза [16, 17, 27, 29]. Данные исследований Bushinsky D. с соавт. [9] подтверждают гипотезу о том, что вариации насыщенности мочи могут также оказывать влияние на течение нефролитиаза. Уменьшение экскреции фосфора с мочой не только приводит к снижению в моче перенасыщенности твердой фазы кальция фосфата, но и устраняет камнеобразование. Таким образом, уменьшение потребления с пищей фосфора изменяет способность к кристаллообразованию.

Все больше уделяется внимание способности кристаллов к задержке на почечном тубулярном эпителии. При этом оценивают эффект оксалата на клетки, клеточную пролиферацию и поврежде-

ние клеток дистальных и проксимальных канальцев. Адгезия кристаллов кальция оксалата моногидрата на эпителий почечных канальцев может быть главным решающим фактором при нефролитиазе [26, 34]. Арахидоновая кислота, простагландины и другие агенты, повышающие внутриклеточную концентрацию цАМФ, могут выполнять защитную функцию предотвращения адгезии кристаллов на клетки тубулярного эпителия [26]. Следовательно, соединение кальций-оксалат-моногидрат кристаллов с эпителием канальцев является управляемым физиологическим процессом, который может изменять молекулярную поверхность клетки, связывающую кальций-оксалат-моногидрат кристаллы. Также изучали осаждение кальция-оксалата-моногидрата в различных моноуровнях фосфолипидов: dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG), dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC), dipalmitoylphosphatidylserine (DPPS). Плотность числа кристаллов кальция-оксалат-моногидрата зависела от идентичности моноуровня фосфолипидов, уменьшающегося в порядке DPPG>DPPS>DPPC. Кристаллы увеличивали осаждение, когда поверхностное давление моноуровня снижалось при добавлении низких уровней (<0,1%) холестерина. Возможно, что изменение текучести липидного бислоя влияет на осаждение кристаллов [5].

В настоящее время предметом изучения является спектр фосфолипидов в плазме и эритроцитарной мембране у пациентов с нефролитиазом. Аномальный n-6 полиненасыщенный жирный кислотный состав в плазме и фосфолипидах эритроцитарной мембраны, а именно увеличение уровня арахидоновой кислоты, связан с наличием канальцевого нефролитиаза и предположительно играет важную роль в его патогенезе. По большей части арахидоновая кислота находится в определенном отношении с трансмембранным транспортом окса-

лата в эритроцитах. Происходит высокий поток оксалата и более низкий контранспорт натрия в эритроците; повышается уровень мочевого простагландина E₂ (PGE₂), кальция, натрия, оксалата. Уменьшение уровня арахидоновой кислоты приводит к обратному эффекту. Арахидоновая кислота участвует в регуляции транспорта оксалата и кальция в эритроцитах и клетках тубулярного эпителия [6, 14]. Можно думать, что имеются генетические или алиментарные сдвиги в построении фосфолипидов жирных кислот мембран, что является важным фактором в модуляции обмена оксалата при идиопатическом нефролитиазе.

Несмотря на проводимую коррекцию метаболических нарушений при нефролитиазе препаратами с мембранопротекторным, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектами в составе комплексной терапии, повлиять на все дисметаболические процессы в настоящее время не представляется возможным. До сих пор не найдено убедительных объяснений как механизмов камнеобразования, так и эффективных средств, предупреждающих его развитие.

Следовательно, дальнейшие углубленные исследования взаимосвязи кристаллурии и нефролитиаза, выделение и идентификация ингибиторов и промоторов кристаллообразования, изучение их количественного и качественного соотношения позволят выявить новые звенья патогенеза мочекаменной болезни. Появятся новые пути коррекции данных нарушений на донозологическом этапе, предотвращающие развитие нефролитиаза.

Таким образом, изучение биохимических и генетических механизмов развития кальций-оксалатной кристаллурии является перспективным направлением и открывает дополнительные возможности в лечении и профилактике мочекаменной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2004, приложение № 5.