

О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, Л.В. Павлушкина

## ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



В статье представлены основные факторы риска возникновения кристаллурии и формирования мочекаменной болезни (МКБ) у детей. Приведена таблица с указанием норм правильной интерпретации результатов биохимического анализа мочи, необходимого для диагностики кристаллурии как одной из причин развития МКБ у детей. На современном этапе, в связи с накоплением данных о роли генетических мутаций в развитии МКБ, рекомендуется рассматривать возможность формирования микролитов как проявление моногенного заболевания, что нашло отражение в приведенной в статье таблице. Описанный клинический пример ребенка с цистинурией раскрывает важность генетических причин МКБ.

**Ключевые слова:** кристаллурия, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, дети, генетические факторы.

**Цит.:** О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, Л.В. Павлушкина. Основные факторы риска развития мочекаменной болезни у детей. *Педиатрия*. 2018; 97 (5): 93–103.

O.L. Chugunova, M.V. Shumikhina, L.V. Pavlushkina

## THE MAIN RISK FACTORS FOR UROLITHIASIS IN CHILDREN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article presents the main risk factors for crystalluria and urolithiasis (UL) formation in children. It provides the table with the norms of correct interpretation of urine biochemical analysis, necessary for diagnostics of crystalluria as one of the causes of UL development in children. At the present stage, due to accumulation of data on the role of genetic mutations in UL development, it is recommended to consider the possibility of forming microliths as a manifestation of a monogenic disease, which is reflected in the table given in the article. The described clinical example of a child with cystinuria reveals the importance of the genetic causes of UL.

**Keywords:** crystalluria, urolithiasis, nephrocalcinosis, children, genetic factors.

**Quote:** O.L. Chugunova, M.V. Shumikhina, L.V. Pavlushkina. The main risk factors for urolithiasis in children. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 93–103.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – заболевание, которое характеризуется образованием камней в органах мочевыделительной системы, анатомическими и патофизиологическими изменениями в организме в целом в результате камнеобразования и проявляется различными симптомами,

связанными с наличием камня в соответствующем органе [1].

Камни могут формироваться в любом месте мочевыделительной системы: чаще всего они локализуются в почках и мочеточниках. Распространенность МКБ у детей ниже, чем у

**Контактная информация:**

**Чугунова Ольга Леонидовна** – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1  
**Тел.:** (499) 254-67-62, **E-mail:** ol\_chugunova@mail.ru  
Статья поступила 13.06.18, принята к печати 31.08.18.

**Contact Information:**

**Chugunova Olga Leonidovna** – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University  
**Address:** Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1  
**Tel.:** (499) 254-67-62, **E-mail:** ol\_chugunova@mail.ru  
Received on Jun. 13, 2018, submitted for publication on Aug. 31, 2018.

взрослых, и по России составляет около 19–20 случаев, тогда как у подростков – 80–82 случая, а у взрослых – 450–460 случаев на 100 тыс населения [2]. Термин «нефрокальциноз» (НК) используется в случае отложения солей кальция в канальцах и интерстициальной ткани почек. НК принято подразделять на корковый и медуллярный, который может быть продолжением коркового НК, но преимущественно развивается самостоятельно, и обусловлен рядом метаболических расстройств. Корковый НК встречается реже и охватывает всю почечную паренхиму. Он связан с серьезными дефектами обмена веществ, например, с таким как первичная гипероксалурия, или является конечным этапом хронической болезни почек IV–V стадии. Медуллярный НК встречается значительно чаще коркового. Характеризуется отложением солей кальция преимущественно в области пирамидок почек, развивается при различных нарушениях фосфорно-кальциевого обмена, протекающих с гиперкальциемией и гиперкальциурией. Наличие медуллярного НК является фактором высокого риска формирования МКБ [3].

Мочевые камни в зависимости от типа нарушений обмена веществ или наличия инфекции могут быть различного химического состава; часть из них имеет монокристаллическое строение, но чаще встречаются полиминеральные или смешанного строения камни. Знание структуры

камней играет немаловажную роль при выборе методов лечения и профилактики.

Термин «дисметаболическая нефропатия» не используется в мировой нефрологической практике. При отсутствии конкрементов и/или НК используется понятие того или иного вида кристаллурии (кальциурия, оксалурия и др.) в зависимости от показателей биохимического состава мочи, рассчитанного на креатинин пациента (табл. 1) [4]. Гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия считаются наиболее важными факторами риска развития МКБ, особенно у детей.

Для практического здравоохранения очень важно правильно интерпретировать результаты полученных анализов с целью своевременной диагностики различных видов кристаллурии. С этой целью в настоящей статье ниже приводится пример использования представленной табл. 1 для выявления патологической кристаллурии.

Мальчик 6 лет, вес 19 кг, наблюдается с диагнозом «дисметаболическая нефропатия» по месту жительства. Рекомендованной диеты придерживается частично. В биохимическом анализе мочи: фосфор 10,3 мг/кг/сут (что составляет 195,7 мг/сут: 10,3 мг/сут · 19 кг), кальций 2,3 мг/кг/сут (что составляет 43,7 мг/сут: 2,3 мг/сут · 19 кг), мочевая кислота 169,4 мг/сут, оксалаты 24,1 мг/сут, креатинин 308 мг/сут. Для расчета индексов необходимо разделить данный показатель на креатинин пациента и сравнить их с

Таблица 1

#### Нормативные показатели\* кристаллурии в зависимости от возраста и единиц измерения

Показатели		Отношение вещества к креатинину		Экскреция с мочой
	Возраст	ммоль/ммоль	мг/мг	
Кальций	<12 мес	<2,2	<0,8	<0,1 ммоль/кг <4 мг/кг
	1–3 года	<1,5	<0,53	
	3–5 лет	<1,1	<0,4	
	5–7 лет	<0,8	<0,3	
	>7 лет	<0,6	<0,21	
	<6 мес	<360	<260	
	7–24 мес	<174	<139	
	2–5 лет	<101	<80	
	5–14 лет	<82	<65	
	>16 лет	<40	<32	
	<12 мес	<1,5	<2,2	
	1–3 года	<1,3	<1,9	
	3–5 лет	<1	<1,5	
	5–10 лет	<0,6	<0,9	
	>10 лет	<0,4	<0,6	
Цитрат	<5 лет	>0,12–0,25	>0,2–0,42	>0,8 ммоль/1,73 м <sup>2</sup> /сут >0,14 г/1,73 м <sup>2</sup> /сут
	>5 лет	>0,08–0,15	>0,14–0,25	
	<12 мес	<18	<5,24	
	1–2 года	<14	<3,95	
	2–3 года	<12	<3,13	
	3–5 лет	<8	<2,17	
	5–7 лет	<5	<1,19	
	7–10 лет	<3,6	<0,97	
	10–14 лет	<3,2	<0,86	
	14–17 лет	<2,7	<0,75	

\*Нормальные значения зависят от региона проживания. Указанные значения были получены из данных различных исследований, которые в основном проводились в промышленно развитых странах. Это особенно важно в отношении соотношения кальций/креатинин в моче. Для цитрата относительно мало исследований нормальных значений у детей, поэтому приведен диапазон нормативных показателей, отличающийся от исследования к исследованию.

нормативными показателями. Кальций/Сг 0,14 мг/мг (норма менее 0,3), мочева кислота/Сг 0,55 мг/мг (норма менее – 0,9), фосфор/Сг 0,63 мг/мг (норма менее – 1,19), оксалаты/Сг 78 мг/мг (норма – менее 65). Таким образом, у ребенка присутствует оксалурия, в связи с чем рекомендовано соблюдение водного режима и соответствующей диеты.

В настоящее время доказана наследственная природа ряда заболеваний, связанных с нарушениями тех или иных звеньев обмена веществ и приводящих к образованию камней в почках [5–7]. МКБ наблюдается при таких наследственных моногенных формах нарушений обмена веществ, как ксантинурия, первичная оксалурия, цистинурия и другие моногенные формы МКБ и НК (табл. 2) [8]. На современном этапе интерес исследователей во всем мире проявляется в изучении ассоциаций МКБ с разными аллелями генов, участвующими в регуляции обмена витамина D и кальция (*VDR, CASR, CLD 16, CLD 19, TRPV5* и др.) [9]. Именно поэтому всем пациентам с МКБ, наряду с методами визуализации, в комплекс лабораторно-диагностических мероприятий рекомендуется включение многих показателей крови и мочи:

- общий анализ мочи с определением осадка мочи, рН мочи и плотности;
- биохимический анализ мочи (кальций, оксалаты, фосфор, мочева кислота, цитрат, креатинин, белок, микроальбумин, бета<sub>2</sub>-микроглобулин, глюкоза, натрий, калий, титруемые кислоты или аминокислотный спектр). Количественное исследование цистина в России в настоящее время не доступно;
- бактериальный посев мочи;
- кислотно-основное состояние (КОС) крови;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови: обязательно определяют альбумин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий и ионизированный кальций, мочева кислоту, калий, натрий, хлор, магний, фосфор, щелочную фосфатазу, паратгормон, 25-гидроксикальциферол (витамин D(OH)25).

Определение КОС крови очень важно при подозрении на МКБ. Кристаллические компоненты мочевых камней формируются из солей мочевой, щавелевой и фосфорной кислот в моче при определенных для каждого вида камней концентрациях водородных ионов, которым соответствуют определенные значения рН мочи. Этот показатель является фактором риска МКБ и обязательно должен учитываться при разделении камней на группы. Было установлено, что оптимальные значения рН для кристаллизации солей мочевой кислоты – до 5,5, щавелевой – 6–6,8, фосфорной – выше 7. Учитывая это, в обобщенном виде классификация мочевых камней выглядит следующим образом [1, 10, 11]:

#### **А. Кристаллические конкременты**

##### **1. Неорганические:**

- а) при рН мочи 6 – кальций-оксалат (вевеллит, ведделлит);
- б) при рН мочи 6,5 – кальций-фосфат (гидроксиапатит, брушит, витлокит);

в) при рН мочи 7,1 – магний-аммоний фосфат (струвит);

##### **II. Органические:**

- а) при рН мочи 5,5–6,0 – мочева кислота и ураты, цистин, ксантин;
- б) при рН мочи 6,0 – урат аммония.

#### **Б. Белковые конкременты – при рН мочи 6–7,5.**

**Кальциурия.** Гиперкальциурией называют суточную экскрецию кальция более чем 4 мг/кг/сут у ребенка весом менее 60 кг, а для детей первых 3 месяцев жизни – более чем 5 мг/кг/сут. Кальциевые камни обычно состоят из оксалата или фосфата кальция. Основную роль в образовании камней оксалата кальция играет либо перенасыщение кальцием (гиперкальциурия) и оксалатом (гипероксалурия), либо снижение концентрации ингибиторов, например, цитрата (гипоцитратурия).

Классификация гиперкальциурии: 1) идиопатическая – в случае отсутствия выявления причины современными методами исследования и 2) вторичная – при обнаружении процесса, приведшего к избыточному выделению кальция с мочой. При вторичной (гиперкальциемической) гиперкальциурии высокий уровень кальция в сыворотке может быть обусловлен повышением резорбции костной ткани (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, иммобилизация, ацидоз, метастазы опухолей) или избыточным всасыванием в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) кальция (гипервитаминоз D) [12].

По другой классификации выделяют следующие виды гиперкальциурии (табл. 3) [13]: абсорбтивная – развивается в результате нарушения всасывания кальция в кишечнике; ренальная – наблюдается вследствие увеличения суточной экскреции кальция почками; резорбтивная – возникает вследствие повышенной деминерализации костной ткани; гиперкальциурия при почечном канальцевом ацидозе I типа (дистальном) – развивается вследствие нарушенной реабсорбции кальция в почечных канальцах.

Первый этап лечения гиперкальциурии заключается в повышении потребления жидкости, хотя бы на 50%, и увеличении диуреза. Коррекция диеты предусматривает расчет суточного уровня потребления кальция, животного белка, натрия. Рекомендуется ограничение содержания натрия в пище, а также обеспечение суточного потребления кальция в соответствии с потребностями организма ребенка. В качестве медикаментозного лечения используются гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики в дозе 1–2 мг/кг/сут, однако они достаточно редко применяются в педиатрии в связи с возможным развитием электролитных нарушений из-за повышения реабсорбции кальция в канальцах. Положительный эффект отмечается при использовании цитрата в случае сохранения гиперкальциурии и при низких уровнях цитрата.

**Гипероксалурия.** Щавелевая кислота является метаболитом, выводящимся почками. Только около 10–15% оксалата поступает

## Генетические заболевания, сопровождающиеся развитием МКБ и/или нефрокальцинозом

Расстройство	Ген/продукт гена/локус	Тип наследования	Признаки
Гиперкальциурия Аутосомно-доминантная гипокальцемиическая гиперкальциурия	<i>CASR/CaSR</i> , 3q21.1 Гиперморфная мутация	АД	Умеренная, как правило, асимптоматическая гипокальциемия, гиперкальциурия, повышение сывороточного фосфора, снижение уровня магния, паратиреоидный гормон (ПТГ) на нижней границе нормы. В редких случаях протекает с Бартер-подобным синдромом. NB: витамин D-заместительная терапия приведет к усилению гиперкальциурии, ведущей к нефрокальцинозу (НК), МКБ и терминальной хронической почечной недостаточности (тХБН) *Важно: инактивирующие мутации <i>CaSR</i> приводят к усилению обратнo-отрицательной связи и гипокальциурической гиперкальциемии
Гиперкальциемия с гиперкальциурией – семейный изолированный гиперпаратиреозидизм	<i>Menin</i> , 11q13 <i>Parafibromin</i> , 1q31.3 <i>CaSR</i> , 3q21.1	АД	Семейные изолированные опухоли паращитовидной железы, инактивирующие мутации в кальций-чувствительном рецепторе
Идиопатическая гиперкальциурия	<i>SAC</i> , 1q23.3–q24; варианты последовательностей, нет причинных мутаций	АД	Ассоциирована с абсорбтивным типом гиперкальциурии, нормокальциемия, нормальные уровни ПТГ, низкая плотность костей
	<i>VDR</i> , 12q12–q14, полиморфизмы, но нет причинных мутаций	АД	Ассоциирована с резорбтивным типом гиперкальциурии
	Ген еще не найден 9q33.2–q34.2	АД	АД-нефролитиаз
Синдром Бартера Тип 1	<i>SLC12A1/NKCC2</i> , 15q15–q21.1	АР	Классический синдром Бартера: гипокальцемиический алкалоз, почечная потеря солей, гиперренинемический гиперальдостеронизм, гиперпростагландинемия, гиперкальциурия и НК, риск развития тХБН. Антенатальный синдром Бартера: многоводие, потеря соли, преждевременные роды, обезвоживание
Тип 2	<i>KCNJ/ROMK</i> , 11q24	АР	Классический/антенатальный синдром Бартера: гиперкальциурия, НК, транзиторная неонатальная гиперкалиемия, переходящая в дальнейшем в гипокалиемию, риск развития тХБН
Тип 3	<i>CLCNKB/CLC-Kb</i> , 1q36	АР	Чаще всего классический синдром Бартера с вариативным фенотипом (диагностируется с периода новорожденности до подросткового возраста), гиперкальциурия и НК, как правило, отсутствуют, риск развития тХБН
Тип 4	<i>BSND/Barttin</i> ; 1q31	АР	Как правило, тяжелый антенатальный синдром Бартера с сенсoneвальной тугоухостью; но с менее выраженной гиперкальциурией и НК, тХБН
Тип 5	<i>MAGED2/Xp11.21</i>	Хр	Классические проявления синдрома Бартера, но с проявлением в раннем неонатальном периоде, а также сопровождающегося полигидроамнионом

с пищей. Различают три механизма развития гипероксалурии:

1) повышенное потребление продуктов питания, богатых оксалатом и аскорбиновой кислотой, а также низкое потребление кальция (пищевая гипероксалурия);

2) увеличенная экскреция оксалата с мочой у больных с синдромом мальабсорбции, воспалительными заболеваниями кишечника (энтеральная гипероксалурия);

3) наследственное заболевание, связанное со снижением активности аланил глиоксилат аминотрансферазы (первичная гипероксалурия) [14].

После всасывания в кишечнике оксалаты поступают в кровь и затем выводятся почками. В моче они связываются магнием и натрием. Экскреция оксалатов максимальна днем, так как человек в это время потребляет продукты, в составе которых есть эти литогенные вещества.



Расстройство	Ген/продукт гена/локус	Тип наследования	Признаки
Болезнь Дента Дент 1	<i>CLCN5</i> , мутации в 60% случаев	Хр	Мужской пол, синдром Фанкони (аминоацидурия, фосфатурия, глюкозурия, калурия, снижение ацидификации), низкомолекулярная протеинурия, гиперкальциурия (менее выраженная в старшем возрасте), НК, МКБ, часто тХБН
Дент 2	<i>OCRL1</i> , мутации в 15% случаев	Хр	Пациенты с мутацией <i>OCRL1</i> и болезнью Дента угрожаемы по развитию катаракты
Синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром)	<i>OCRL1</i> , Xq25	Хр	Мужской пол, врожденная катаракта, умственная отсталость, Хр гипотония, рахит, проксимальный трубчатый дефект (бикарбонат-, фосфат-, аминоацидурия), протеинурия нефротического типа, метаболический ацидоз, гиперкальциурия, НК, МКБ, часто тХБП
МКБ, остеопетроз и стойкая гипофосфатемия	<i>NPT2a (SLC34A1)</i> , 5q35	АД	Избыточная экскреция фосфатов с мочой, гипофосфатемия, повышение 1,25ОН витамин D, повышение щелочной фосфатазы, снижение ПТГ, гиперкальциемия и гиперкальциурия
Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	<i>NPT2c (SLC34A3)</i> , 9q34	АР	Избыточная экскреция фосфатов с мочой, гипофосфатемия, тяжелый рахит, гиперкальциурия, но без гиперкальциемии, МКБ
Синдром Вильямса	Синдром делеции генов (1,55 Мб, включая <i>ELN</i> , <i>LIMK1</i> , <i>RFC2</i> ), 7q11.23	Спорадическая	Мультисистемная аномалия с задержкой психического развития, характерны отличительные поведенческие реакции, с патологией сердечно-сосудистой системы (стеноз аорты), аномалии органов мочевой системы и соединительной ткани, временная гиперкальциемия и гиперкальциурия, НК, МКБ
Семейная гипомagneзиемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	<i>CLDN16</i> , 3q27	АР	Симптоматическая гипомagneзиемия и гипокальциемия, гиперкальциурия, НК, МКБ дистальный почечный тубулярный ацидоз (ПТА), часто тХБН
Со зрительной патологией	<i>CLDN19</i> , 1p34.2	АР	Аномалии со стороны зрительного анализатора
Болезнь Вильсона	<i>ATP7B</i> , 13q14.3	АР	Синдром Фанкони, печеночная дисфункция, неврологические симптомы, кольца Кайзера-Флейшера, повышение сывороточного церулоплазмينا (вследствие снижения экскреции), гиперкальциурия, НК, МКБ, тХБН
Тирозинемия 1-го типа	<i>FAH</i> , 15q.23-q25	АР	Синдром Фанкони, рахит, печеночная недостаточность, коагулопатия, гиперкальциурия, НК, МКБ, тХБН
Синдром Лиддла (псевдогиперальдостеронизм тип 1)	<i>SCNN1B</i> и <i>SCNN1G</i> , 16p12	АД	Встречается редко, триада: гипокалиемия, алкалоз и натрий-чувствительная гипертония, снижение альдостерона, гиперкальциурия и НК, риск тХБН (эффективно лечение амилоридом – блокатором ENaC)
Синдром Гордона (псевдогипоальдостеронизм тип 2)	<i>WNK1</i> , 12p13.3; <i>WNK4 1</i> , 7q21,31	АД	Гиперкалиемия, метаболический ацидоз (снижение экскреции аммония), гипертония и гиперкальциурия (ПТА, тип 4)
Гипероксалурия Первичная гипероксалурия тип I	<i>AGXT</i> , 2q37.3 (80–90% случаев первичной гипероксалурии)	АР	Повторяющиеся эпизоды МКБ и / или прогрессирующей НК, инфекция органов мочевой системы, значительная гипероксалурия (>1 ммоль/1,73 м <sup>2</sup> /сут), гипергликоликсовая ацидурия, исход в тХБН (от неонатального периода до старшего возраста), прогрессирование до полиорганной недостаточности
Первичная гипероксалурия тип II	<i>GRHPR</i> , 9q11 (10% случаев первичной гипероксалурии)	АР	Основной критерий – повторяющиеся эпизоды МКБ, реже НК, гипероксалурия, а также следы L-глицириновой ацидурии в большинстве случаев, более редкий (~20%) исход в тХБП
Первичная гипероксалурия тип III	<i>DHDPSL</i> , 10q24.2	АР	Оксалурия, регрессирующая с возрастом. Случаев исхода в конечную стадию тХБН не выявлено (недостаточно данных)

Расстройство	Ген/продукт гена/локус	Тип наследования	Признаки
Цистинурия Цистинурия типа I (гетерозиготы не имеют клинических проявлений)	<i>SLC3A1/rBAT</i> , 2p16.3, причинные мутации приводят, главным образом, к типу I	АР	Нарушение транспорта цистеина и двухосновных аминокислот в почечных канальцах, высокие уровни цистеина в моче
Цистинурия типа II (гетерозиготы имеют вариабельную степень гиперцистеинурии)	<i>SLC7A9/b0</i> , + <i>AT</i> , 19q13.1, причинные мутации формируют фенотип I типа цистеинурии	АДп	
Цистинурия смешанного типа I/II	Все генотипы возможны, но в основном мутации <i>SLC7A9</i>		
Гиперурикозурия Синдром Лёша–Нихана	<i>HPRT</i> ; Xq26	Хр	Выявляется у лиц мужского пола, здоровых при рождении, с прогрессирующей психомоторной задержкой по мере взросления, подагрой, гиперурикозурией, рецидивирующей МКБ, аутоагрессией
Частичный дефицит HPRT	<i>G6PC</i> ; 17q21	АР	Гиперурикозурия, широкий спектр симптомов с бессимптомным течением при менее тяжелых формах
Гликогеноз типа 1a			Эпизодический тяжелый гипогликемический лактат-ацидоз, гиперурикозурия, гиперкальциурия, гипоцитратурия, рецидивирующая МКБ, НК, синдром Фанкони, фокально-сегментарный гломерулосклероз, почечный амилоидоз, тХБН
Гипоурикозурия APRT дефицит	<i>APRT</i> ; 16q24.3	АР	Накопление нерастворимого пурина в моче 2,8 дигидроксиаденина (круглые + коричневые кристаллы), МКБ, тХБН
Ксантинурия	<i>XDH</i> ; 2p22 (тип 1) 2-й тип: недостаток XDH и альдегидоксидазы	АР	Выраженное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке и моче, ксантинурия (камни не видны при рентгеновском исследовании)
Транспортер уратов 1	<i>SLC22A12 /URAT1</i> ; 11q13	АР	Спорадическая/ семейная почечная гипоурикемия, МКБ и риск острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне физической нагрузки
Почечный тубулярный ацидоз (гипоцитратурия+ гиперкальциурия) ПТА 1-го типа	<i>ATP6V1B1</i> , 2p13	АР	Дистальный ПТА, метаболический ацидоз (нарушенная экскреция H <sup>+</sup> ), раннее начало с НК и потерей слуха, гипоцитратурия, гиперкальциурия, МКБ, НК, гипокалиемия, рахит, задержка физического развития
	<i>ATP6V0A4</i> , 7q33-34	АР	Позднее начало сенсоневральной глухоты (иногда нормальный слух)
	<i>SLC4A1</i> , 17q21-22	АД	Дистальный ПТА. Более позднее начало, более мягкий метаболический ацидоз, рН мочи >6,1, гипокалиемия, гипоцитратурия, гиперкальциурия, уролитиаз, НК, иногда рахит
	<i>SLC4A1</i> , 17q21-22	АР	Дистальный ПТА. Манифестация в детстве, метаболический ацидоз (плюс гемолитическая анемия на юго-востоке Азии)
ПТА 2-го типа	<i>SLC4A4</i> , 4q21	АР	Проксимальный ПТА. Более мягкий метаболический ацидоз на фоне потери бикарбоната, гипокалиемия, задержка роста, аномалии зрительного анализатора, дефект эмали, умственная отсталость, гиперкальциурия и гипоцитратурия в меньшей степени
ПТА 3-го типа (смешанный)	<i>CA2</i> , 8q21.2	АР	Потери бикарбоната + невозможность подкислять мочу: ПТА и остеопетроз (синдром Guibaud–Vainsel), внутримозговая кальцификация, задержка роста, умственная отсталость, глухота

АД – аутосомно-доминантный; АДп – аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью; АР – аутосомно-рецессивный; тХБН – терминальная хроническая почечная недостаточность; ПТГ – паратиреоидный гормон; ПТА – почечно-тубулярный ацидоз; НК – нефрокальциноз; МКБ – мочекаменная болезнь; Хр – X-связанный рецессивный.

Оксалат в сыворотке крови можно разделить на экзогенный, который абсорбируется в ЖКТ, и эндогенный, образованный в результате процессов метаболизма глиоксиловой и аскорбиновой кислот. В организме человека вклад алиментарного оксалата в общую экскрецию мочи составляет 10–15%, остальное количество приходится на эндогенный оксалат. Воздействие пищевых оксалатов на уровень экскреции щавелевой кислоты с мочой зависит от потребления кальция. В последнее время выявлена обратная зависимость между количеством потребляемого кальция и риском образования камней: защитный эффект кальция обусловлен тем, что он связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике, предотвращая их избыточную экскрецию с мочой, способствующую формированию конкрементов. Кроме того, недавно получены результаты, свидетельствующие о влиянии граммотрицательного облигатного анаэроба *Oxalobacter formigenes* на концентрацию оксалата в моче. Эта бактерия проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче. Однако по настоящее время не разработано препарата, содержащего *Oxalobacter formigenes* в своем составе. Для лечения вторичной гипероксалурии обеспечивают высокий диурез, умеренное ограничение поступления оксалата с пищей и регулярный прием в пищу кальция, показано назначение цитратных смесей, возможно назначение препаратов пиридоксина и препаратов магния [15].

**Гипоцитратурия.** Низкий уровень цитрата в моче способствует развитию кальциевых камней, так как цитрат является ингибитором образования камней в почках, подавляющим рост и агрегацию кристаллов оксалата и фосфата кальция. Обычно гипоцитратурия (пониженное выведение соли лимонной кислоты) развивается в отсутствие каких-либо сопутствующих симптомов или метаболических нарушений. Гипоцитратурия считается одним и наиболее значимых факторов риска для развития кристаллурии. Независимо от причины, возможна быстрая коррекция гипоцитратурии путем дополнительного введения в питание цитратных смесей и готовых препаратов [2, 16].

Преимущественно для восполнения потребности в цитрате используют Блемарен®, который влияет на три важнейших фактора формирования конкрементов: кислотность мочи, содержание кристаллообразующих веществ и концентрацию ингибиторов кристаллизации. Используемая доза препарата зависит от вида кристаллурии и состава камней [17].

Блемарен® в настоящее время в России является единственным зарегистрированным препаратом цитратных смесей. Блемарен® растворяет и предупреждает образование мочекислых камней за счет ощелачивания мочи до значений pH 6,6–6,8 (при pH мочи в пределах 6,6–6,8 значительно повышается растворение солей мочевой кислоты). Кроме того, он снижает выведе-

ние кальция, улучшает растворимость кальция оксалата в моче, ингибирует образование кристаллов и, следовательно, препятствует образованию кальций-оксалатных камней. Измерение pH мочи всегда проводится перед применением препарата. Для профилактики камнеобразования реакция (pH) мочи должна находиться в диапазоне 6,2–6,8. Для растворения уратных и смешанных оксалатно-уратных камней (при содержании оксалатов менее 25%) pH должна быть 7–7,2. Согласно инструкции, применяется у детей старше 12 лет (в связи с отсутствием достаточного клинического опыта у детей младшей возрастной группы). Однако на практике Блемарен® применяется у детей младшего возраста off label при наличии выраженного камнеобразования. Суточная доза составляет 2–6 шипучих таблеток, которая равномерно распределяется в течение дня. Принимается внутрь, после еды, предварительно растворив в 200 мл жидкости (чай, фруктовые соки или щелочная минеральная вода). Длительность лечения — 4–6 мес.

**Уратурия.** Уратные камни обнаруживаются у детей в 4–8% всех случаев МКБ. Мочевая кислота образуется при метаболизации уратов. Гиперурикозурия более 10 мг/кг/сут является основным фактором формирования мочекислых камней. При семейной или идиопатической форме гиперурикозурии уровень мочевой кислоты в сыворотке детей обычно нормален. У других детей она может быть вызвана избыточной выработкой мочевой кислоты вследствие врожденных нарушений обмена веществ (синдром Лёша–Нихана, семейная гиперурикемическая ювенильная нефропатия – FJHN), миелолифферативных заболеваний или других причин разрушения клеток. Гиперурикозурии способствует питание с включением большого количества пуринов и белка. Мочекислые камни рентгено-негативны. Подщелачивание мочи, в первую очередь, с использованием цитратных смесей, наиболее эффективно в плане лечения и профилактики формирования уратных камней. Для профилактики образования мочекислых камней pH мочи может варьировать в пределах от 6–6,5 [14, 18].

**Цистинурия** — наследственное заболевание из группы первичных тубулопатий, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В зависимости от мутаций генов (*SLC3A1* или *SLC7A9*) различают классическую цистинурию (тип I), с аутосомно-рецессивным путем передачи, и тип II, передающийся аутосомно-доминантным путем. Генетический вариант не определяет тяжести проявления заболевания. Первичный дефект приводит к пониженной реабсорбции цистина почечными проксимальными канальцами и повышенной концентрации мочевого цистина. Цистин плохо растворим в кислой моче, поэтому, когда его концентрация в моче превышает его растворимость, он выпадает в осадок в форме кристаллов и цистиновых почечных камней. При цистинурии реабсорбция других аминокислот, участвующих в цикле мочевины

## Классификация гиперкальциурии

Вид гиперкальциурии	Тип	Патогенез	Лабораторные проявления	Лечение
Абсорбтивная	I	Значительно увеличена абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта	Гиперкальциурия сохраняется на фоне низкокальциевой диеты	Тиазидные диуретики, гидрохлортиазид, ортофосфаты
	II	Умеренно повышена абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта	Гиперкальциурия исчезает на фоне низкокальциевой диеты	Низкокальциевая диета
	III	Потеря фосфора с мочой Активация витамина D	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, сопутствующие гиперкальциемия и гиперкальциурия	Ортофосфаты: натрия фосфат (дипиридамо́л)
	IV	Гиперпродукция витамина D	Высокая концентрация витамина D в крови, гиперкальциемия, гиперкальциурия, низкий уровень ПТГ	
Ренальная		Нарушение реабсорбции кальция в почечных канальцах, повышение уровня кальция в моче, вторичный гиперпаратиреоз, повышение всасывания кальция в кишечнике	Нормокальциемия, высокий уровень ПТГ, высокая гиперкальциурия натоцак	Тиазидные диуретики
Резорбтивная		Первичный гиперпаратиреоз, резорбция костной ткани, повышение синтеза витамина D	Повышение уровня ПТГ, гиперкальциемия	Парикальцитол – аналог витамина D, кальцимитетики – цинакальцет
Почечный канальцевый ацидоз I		Уменьшение реабсорбции кальция в почечных канальцах вследствие хронического ацидоза	Гиперхлоремия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия	Тиазидные диуретики, цитратные смеси

(лизина, орнитина, аргинина), также нарушена, однако не вызывает никаких расстройств, поскольку для этих аминокислот в отличие от цистина существуют альтернативные системы транспорта. Необходимо отличать цистинурию от заболевания, характеризующегося нарушением метаболизма цистина – цистиноза (мутация гена *CTNS*), при котором концентрация цистина в моче остается нормальной. Цистинурия – редкая, но важная причина развития МКБ, с высокой частотой рецидивирования образования конкрементов. Основным способом предотвращения кристаллизации цистина заключается в поддержании уровня  $\text{pH} > 7-7,5$  (для повышения растворимости цистина), чтобы повысить растворимость цистина, и в обеспечении соответствующего восполнения жидкости — не менее  $1,5 \text{ л/м}^2$  поверхности тела. Если эти методы лечения окажутся неэффективны, для снижения содержания цистина в моче и предотвращения образования камней можно назначить меркаптопропионилглицин или D-пеницилламин. Использование этих препаратов может сопровождаться тяжелыми нежелательными лекарственными реакциями, поэтому в педиатрии они используются редко [14, 19].

В качестве иллюстрации и примера интерпретации биохимического анализа мочи мы представляем клинический случай ребенка 8 лет с цистинурией и сложным этапным лечением нефролитиаза.

Мальчик В., 8 лет, наблюдался нефрологом с 4 мес с двусторонним нефролитиазом (6 мм в левой чашечно-лоханочной системе и 4 мм – в правой) без проявлений обструкции, в связи с чем получал повышенную водную нагрузку, метаболическую терапию. На первом году жизни также в анализах выявлялась рецидивирующая афебрильная лейкоцитурия, в связи с чем получал антибактериальную и уросептическую терапию, атак пиелонефрита не было. В 1 год 2 мес отмечалась почечная колика (выявить конкременты и провести их химический анализ не удалось), после чего по данным ультразвукового исследования в проекции нерасширенной лоханки левой почки определялось гиперэхогенное образование диаметром 8 мм с акустической дорожкой, справа микролиты не визуализированы. Регулярно проводился анализ суточной мочи (без патологии), качественный анализ на цистинурию был отрицательный.

В возрасте 4,5 лет отмечались признаки почечной колики слева, по данным компьютерной томографии – выявлены два конкремента в проекции нижней



чашечки 4,6x5,3x6,2 мм и лоханки – 7,6x21,8x16,6 мм, рентгеновской плотности 660 и 830 НУ, выполненна дистанционная литотрипсия. По данным УЗИ почек выявлена «каменная дорожка», дилатация левого мочеточника. Проведена повторная дистанционная литотрипсия, через 7 дней – цистоскопия с бужированием устья левого мочеточника. Химический состав камня выявил 100% цистин.

При наблюдении в динамике в течение 2 месяцев – нарастание признаков обструкции, ухудшение функции почки. По данным статической нефросцинтиграфии определялись диффузные изменения левой почки со значимым снижением функции, справа – функция повышена. Наложена пункционная нефростомы слева, по которой отмечалось отхождение до 200–300 мл мочи. В связи с сохранением конкрементов в левой почке проведены контактная уретеролитотрипсия слева, установка внутреннего стента, удаление нефростомы. По данным мультиспиральной компьютерной томографии через 2 месяца конкременты не визуализируются, лоханка не расширена, внутренний стент удален. При обследовании через 4 месяца вновь отмечено нарастание дилатации лоханки и чашечек левой почки, по данным статической нефросцинтиграфии отмечалось отсутствие функции почки, наложена нефростомы, несмотря на это функция почки не восстановилась (по данным статической нефросцинтиграфии – захвата радиофармпрепарата нет). В возрасте 5,5 лет выполнена лапароскопическая нефроуретерэктомия слева. В последующем в течение 1,5 лет наблюдается амбулаторно, самочувствие не страдает, артериальное давление не повышено. Изменений в анализах крови и мочи нет, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Шварца (к-48,6) 107 мл/мин, уровень микроальбуминурии менее 10 мг/г. По данным УЗИ левой почки – бикарбонатная гипертрофия почки, без изменения паренхимы и кровотока в ней, признаков расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), образования конкрементов нет. По данным тандемной масс-спектрометрии мочи повышено содержание аргинина и орнитина. Для генетической верификации диагноза проведено клиническое секвенирование экзона в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» – выявлена компаунд-гетерозиготная мутация в гене *SLC3A1* (в 4 экзоне (с.808С>Т) и 8 экзоне (с.1400Т>С), результаты подтверждены по Сэнгеру. В настоящее время придерживается высокой питьевой нагрузки до 3–4 л/сут (в т.ч. и ночью) и низкосолевого диеты, проводится умеренная алкализация мочи, получает каптоприл (для сокращения степени цистинурии); препараты Д-пенициллина и меркаптопропионглицина, традиционно использующиеся у взрослых пациентов, из-за риска побочных осложнений и плохой переносимости в терапию не вводились.

**Инфекционные (струвитные) камни.** Струвитные камни встречаются достаточно редко – не чаще 5% от всех случаев МКБ у детей. В возникновении инфекционных камней доказана роль бактерий, вырабатывающих уреазу. Уреаза превращает мочевины в аммиак и бикарбонат, тем самым подщелачивая мочу, далее

конвертируя бикарбонат в карбонат. В щелочной среде тройные фосфаты, постепенно образующиеся в сверхнасыщенной среде из магния аммония фосфата и карбонат-апатита, приводят к образованию камней. Данный вид камней требует обязательного удаления для предотвращения дальнейшего инфицирования [14, 20].

### Клинические проявления МКБ

Обычно клинические проявления различаются в зависимости от возраста, причем у детей старшего возраста чаще появляются боли в поясничной области и гематурия. У детей младшего возраста чаще проявляются неспецифичные симптомы (например, возбудимость, рвота). Гематурия, обычно макрогематурия, в сочетании с болью или безболевого, у детей развивается реже. Однако микрогематурия может оказаться единственным симптомом и встречается у детей достаточно часто. В некоторых случаях единственным симптомом, на основании которого проводят рентгенологическое исследование и выявляют камни, может оказаться мочевого инфекция [7, 21].

### Диагностика

**Визуализирующие методы.** Обследование следует начинать с ультразвукового исследования. Ультрасонография почек высокоэффективна для выявления в них камней. Во многих случаях рентгеногемативные камни удается выявить при обычном обзорном исследовании органов брюшной полости. Если камней не обнаружено, но симптомы сохраняются, показано проведение спиральной КТ, которую считают наиболее чувствительным из неконтрастных методов выявления камней в мочевой системе. КТ позволяет определять плотность конкремента и расстояние от конкремента до кожного покрова — параметры, влияющие на эффективность дистанционной литотрипсии. При проведении спиральной КТ для классификации используется шкала единиц Хаунсфилда (Hu). Конкременты, содержащие мочевую кислоту и ксантин, являются рентгеногемативными, но могут быть обнаружены при проведении КТ. Если планируется удаление конкремента, а индивидуальные анатомические особенности ЧЛС неизвестны, рекомендуется проведение исследования с контрастированием. Предпочтительно проведение спиральной КТ, так как она позволяет получить трехмерное изображение ЧЛС, а также измерить плотность конкремента и расстояние от конкремента до кожного покрова [7, 22].

### Методы лечения МКБ

Все методы направлены на удаление камня из соответствующего отдела мочевого системы. Поскольку характеристики камней весьма разнообразны (размер, форма, состав, локализация), а клиническое течение МКБ обусловлено различными факторами: присутствием метаболических нарушений и ассоциированных с

камнеобразованием заболеваний, наличием или отсутствием инфекционных осложнений, нарушений уродинамики и аномалий мочевых путей, а также рядом других причин, поэтому методы лечения МКБ вариабельны. Следует понимать, что удаление камня в подавляющем большинстве случаев означает лишь устранение симптома заболевания, но не излечение больного от МКБ [7, 17, 23].

Выделяют консервативные методы лечения (к ним относится купирование почечной колики, камнеизгоняющая терапия – стимуляция литокинеза, пероральный литолиз камня – камнерастворяющая терапия, профилактика и метафилактика камнеобразования) и хирургические. Метод хирургического лечения (дистанционная литотрипсия, контактная литотрипсия с литоэкстракцией, чрескожная нефролитотрипсия, эндоурологические операции, лапароскопические операции) выбирают по размеру, числу, локализации, составу камней, с учетом анатомии мочевых путей. Консервативная терапия МКБ включает использование препаратов, способствующих растворению камней (нисходящий литолизис), купированию спазма и воспаления. На территории Российской Федерации очень популярна фитотерапия: как в виде комбинированных фитопрепаратов, так и в виде травяных сборов, которые могут применяться при любом типе уролитиаза [7, 17].

### Особенности метафилактики




Дети относятся к группе пациентов высокого риска повторного камнеобразования. Необходимыми условиями успешной метафилактики МКБ являются: устранение нарушений уродинамики верхних отделов мочевой системы; ликвидация инфекции; выявление и коррекция метаболических нарушений, способных привести к рецидиву камнеобразования.

Общие рекомендации: пациентам с риском образования конкрементов рекомендуется поддерживать высокий диурез и обильное потребление жидкости. В питании при оксалурии следует ограничивать использование продуктов, бога-

тых оксалатами, чтобы избежать их избытка, особенно пациентам с повышенной экскрецией оксалатов, а также чрезмерного потребления витамина С. При кальциурии не следует значительно ограничивать потребление кальция с продуктами питания, если нет строгих противопоказаний, так как существует обратная зависимость между содержанием кальция в диете и образованием кальциевых конкрементов. Не следует принимать препараты кальция, за исключением случаев кишечной гипероксалурии, при которой во время еды следует принимать кальций для связывания оксалатов в кишечнике. Вероятность образования кальциевых конкрементов можно уменьшить, ограничив потребление натрия (поваренной соли) и животных белков. Чрезмерное содержание последних в диете приводит к появлению факторов, способствующих камнеобразованию, таких как гипоцитратурия, низкий уровень рН мочи, гипероксалурия и гиперурикозурия. Кроме этого, следует контролировать вес, избегая избыточной массы тела и ожирения для метафилактики повышенного камнеобразования [7, 24].

### Заключение

Таким образом, МКБ у детей является достаточно распространенной патологией и встречается даже в периоде новорожденности. Генез развития МКБ – мультифакториальный. В некоторых случаях основную роль играют генетические мутации, в других – питание, питьевой режим, нарушение уродинамики, патология желудочно-кишечного тракта и регион проживания ребенка. Роль врача заключается в правильной интерпретации полученных результатов лабораторно-инструментальных методов исследования и, при необходимости, направление ребенка на дообследование с позиции генетики.

**Финансирование и конфликт интересов:** авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.  
Chugunova O.L.  0000-0003-1547-0016  
Shumikhina M.V.  0000-0002-1974-8241  
Pavlushkina L.V.  0000-0002-4738-879X

### Литература

1. Marshall L, Stoller M, Meng V. Urinary Stone Disease. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey, 2007: 694.
2. Морозов С.Л., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Клиническое значение гипоцитратурии у детей с нефрокальцинозом и уролитиазом. Педиатрия. 2016; 95 (5): 72–75.
3. Renal calculi and nephrocalcinosis. In: Paediatric nephrology. 2<sup>nd</sup> ed. Rees L, Webb NJA, Bockenhauer D, Brogan PA, eds. Oxford University Press, 2007: 173–180.
4. Hoppe B, Leumann E, Milliner DS. Urolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood. In: Geary D, Schaefer F, eds. Comprehensive Pediatric Nephrology, 1<sup>st</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier, 2008: 499–525.
5. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, Palsson R. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. Pediatr. Nephrol. 2013; 28 (10): 1923–1942.
6. Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: «Give me your stone, I will tell you who you are!». World J. Urol. 2015; 33 (2): 157–169.
7. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мочекаменной болезнью. А.А. Баранов, ред. М., 2015: 25.
8. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. Kidney International. 2011; 80 (12): 1278–1291.
9. Vezzoli G, Arcidiacono T, Paloschi V, Terranegra A, Biasion R, Soldati L. Update on the genetics of nephrolithiasis. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2008; 5 (2): 110–113.
10. Левковский С.Н., Протоцак В.В., Джалилов И.Б. Влияние Блемарена на насыщение мочи уратными камнеобразующими соединениями. TERRA MEDICA. 2010; 4: 31–35.
11. Чиглинцев А.Ю., Сокол Э.В., Нохрин Д.Ю. Структура, минеральный и химический состав мочевых камней. Челябинск: б/и, 2010: 62–81.
12. Hesse A, Tiselius HG, Siener R, Hoppe B. Urinary stones: Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence. 3<sup>rd</sup> revised and enlarged edition. Basel: Karger, 2009: 232.
13. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 1: 86–92.

14. Отпущенникова Т.В., Дерюгина Л.А. Мочекаменная болезнь у детей – причины, диагностика, лечение. Лечащий врач. 2015; 4: 1–5.

15. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протоцак В.В., Бабкин П.А., Гулько А.М. Метаболизм оксалата и роль oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология. 2013; 2: 68–72.

16. Kirejczyk JK, Porowski T, Konstantynowicz J, Kozerska A, Nazarkiewicz A, Hoppe B, Wasilewska A. Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender. Pediatr. Nephrol. 2014; 29 (9): 1575–1582.

17. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. European Urology. 2016; 69 (3): 475–482.

18. Аляев Ю.Г. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 224.

19. Stone Disease (Urolithiasis). In: Manual of Pediatric

Nephrology. Kishore D. Phadke, Paul Goodyer, Martin Bitzan, eds. Springer, 2014: 305–311.

20. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. Pediatr. Nephrol. 2009; 24 (11): 2129–2135.

21. Gouru VR, Pogula VR, Vaddi SP, Manne V, Byram R, Kadiyala LS. Metabolic evaluation of children with urolithiasis. Urology Annals. 2018; 10 (1): 94–99.

22. Lee ST, Cho H. Metabolic features and renal outcomes of urolithiasis in children. Ren. Fail. 2016; 38 (6): 927–932.

23. Kern A, Grimsby G, Mayo H, Baker LA. Medical and dietary interventions for preventing recurrent urinary stones in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; 11: CD011252.

24. Gürgöze MK, Sari MY. Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. Pediatr. Nephrol. 2011; 26: 933–937.

## РЕФЕРАТЫ

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЕФЕКАЦИИ У ДЕТЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

Задача исследования – провести систематический обзор литературы по эпидемиологии функциональных запоров и функционального эпизодического недержания кала (ФЭНК) у детей. Вторичными целями были оценка географического, возрастного и полового распределения функциональных запоров и ФЭНК, а также оценка связанных факторов. Изучены данные за период с 2006 г. по сентябрь 2017 г. Применены следующие критерии включения: (1) проспективные исследования выборки на основе популяции; (2) сообщения о распространенности функциональных запоров или ФЭНК в соответствии с Римскими критериями III/IV; (3) дети в возрасте 0–18 лет; (4) исследования, опубликованные в полной форме. Была проведена оценка качества включенных исследований. Проведены мета-анализы случайного эффекта с мета-регрессионным анализом характеристик исследования. В анализ были включены 37 исследований, из которых 35 были посвящены функциональным запорам, а 15 – ФЭНК. Сообщалось, что распространенность функционального запоров варьировала от 0,5 до 32,2%, при этом общая распро-

страненность составила 9,5% (95% ДИ 7,5–12,1). Распространенность ФЭНК варьировала от 0 до 1,8% при общей распространенности 0,4% (95% ДИ 0,2–0,7). Распространенность функциональных запоров составляла 8,6% у мальчиков по сравнению с 8,9% у девочек (ОР 0,99, 95% ДИ 0,9–1,4). Сообщалось, что географическое положение, диетические привычки и воздействие стрессовых жизненных событий связаны с распространенностью функциональных запоров. Данных о ФЭНК было немного, и никаких связанных факторов не было выявлено. Выводы: функциональные запоры распространены в детстве и связаны с географическим положением, факторами образа жизни и стрессовыми жизненными событиями. ФЭНК встречается редко, и никаких связанных факторов не выявлено.

J.N. Koppen, Mana H. Vriesman, Miguel Saps, Shaman Rajindrajith, Xiaoxia Shi, Faridi S. van Etten-Jamaludin, Carlo Di Lorenzo, Marc A. Benninga, Merit M. Tabbers. *The Journal of Pediatrics*. 2018; 198: 121–130.

### РИТУКСИМАБ В ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИД-РЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Задача исследования – оценить эффективность и безопасность ритуксимаба при лечении стероид-резистентным нефротического синдрома у детей. Проведена систематическая оценка эффективности и безопасности ритуксимаба у детей со стероид-устойчивым нефротическим синдромом. Использовали данные исследований, проведенных до апреля 2017 г. Критерии отбора на участие в исследовании включали клинические испытания и наблюдательные исследования с минимальным размером выборки 5 пациентов, в отношении лечения ритуксимабом у детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом. Независимое извлечение данных проведено двумя исследователями. Результаты: были включены 7 серийных и одно открытое рандомизированное контролируемое исследование. Среди них 3 исследования были многоцентровыми. Всего были включены 226 пациентов. Средний возраст составил  $5,6 \pm 1,1$  года. Среднее количество назначений ритуксимаба составляло  $3,1 \pm 1,1$  инфузии на пациента. Ремиссия наблюдалась у 89 пациентов (46,4%). Ремиссия отмечена у 40,8% пациентов с

начальным стероид-резистентным нефротическим синдромом и 52,8% пациентов с поздним стероид-резистентным нефротическим синдромом. Хороший начальный ответ на терапию ритуксимабом наблюдался у 63,2% пациентов с нефротическим синдромом с минимальными изменениями, у 39,2% пациентов с фокальным и сегментарным гломерулосклерозом, у одного пациента была диффузная мезангиальная гиперцеллярность, у одного пациента была нефропатия IgM. Частота устойчивой ремиссии колебалась от 18 до 93,7%. Было отмечено пять серьезных побочных эффектов. Выводы: ритуксимаб показал удовлетворительный профиль эффективности и безопасности, указывающий на то, что этот агент является перспективным методом лечения стероид-резистентного нефротического синдрома у детей и должен быть дополнительно исследован с помощью рандомизированных клинических испытаний.

Manel Jellouli, Rim Charfi, Bayen Maalej, Abdelmajid Mahfoud, Sameh Trabelsi, Tahar Gargah. *The Journal of Pediatrics*. 2018; 197: 191–197.