

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАЛУЕВА ЛАРИСА ГЕННАДЬЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ПИЕЛОНЕФРИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО С КРИСТАЛЛУРИЕЙ
У ДЕТЕЙ, И УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ
ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Аверьянова Наталья Ивановна

Пермь 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 12 |
| 1.1. Эпидемиология и структура кристаллурии и пиелонефрита у детей..... | 12 |
| 1.2. Причины кристаллурии..... | 14 |
| 1.3. Совершенствование методов диагностики пиелонефрита, протекающего с кристаллурией..... | 29 |
| 1.4. Современные подходы к терапии пиелонефрита и обменных нарушений у детей..... | 30 |
| 1.4.1. Стандартная терапия пиелонефрита и кристаллурии..... | 30 |
| 1.4.2. Санаторно-курортное лечение пиелонефрита и кристаллурии..... | 34 |
| 1.4.3. Характеристика минеральной воды «Ключи»..... | 36 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 39 |
| 2.1. Материалы исследования..... | 39 |
| 2.2. Методы исследования..... | 44 |
| 2.3. Статистическая обработка данных..... | 50 |
| ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА КРИСТАЛЛУРИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ПЕРМИ..... | 52 |
| 3.1. Распространённость и структура кристаллурий у детей..... | 52 |
| 3.2. Факторы риска формирования кристаллурий..... | 56 |
| ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ НА ФОНЕ КРИСТАЛЛУРИИ..... | 61 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 5. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ КРИСТАЛЛУРИИ..... | 81 |
| 5.1. Эффективность использования минеральной воды «Ключи» в комплексной терапии обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии..... | 81 |
| 5.2. Сравнительная эффективность препаратов нитрофуранового ряда в терапии пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии..... | 105 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 128 |
| ВЫВОДЫ..... | 141 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 143 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 144 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ..... | 174 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМС – инфекция мочевой системы

КК – креатининовый коэффициент

ОМС – органы мочевой системы

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

МАРС – малая аномалия развития сердца

МКБ – мочекаменная болезнь

ССПО – симптом сотрясения поясничной области

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СТД – соединительнотканная дисплазия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

СОД – кальций оксалат дигидрат

СОМ – кальций оксалат моногидрат

U Ca / Cr – коэффициент кальций/креатининовый

U Mg / Cr – коэффициент магний/креатининовый

U Мочев.к / Cr – коэффициент мочевого кислота/креатинин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время отмечается рост числа детей, страдающих дизметаболическими нарушениями, одним из проявлений которых, является кристаллурия. Кристаллурия может способствовать развитию тубулоинтерстициальных повреждений почек, образованию микролитов и формированию мочекаменной болезни, является почвой для развития инфекций мочевой системы, имеющих тенденцию к хроническому и рецидивирующему течению, что со временем приводит к нарушению функции почек [35, 129, 271, 220]. В тоже время, по данным Н.К. Дзеранова (2006), присоединение инфекции мочевой системы у больных с метаболическими нарушениями является причиной кристалло- и камнеобразования.

Удельный вес кристаллурий в структуре нефрологической патологии превышает 60,0% [22]. Наиболее распространённой является оксалатная кристаллурия, на долю которой, приходится 75,0-80,0%, далее следуют уратурия – 7,0-10,0%, смешанная – 5,0-7,0%, цистинурия – 3,0% [93, 177].

В структуре заболеваний МВС микробно-воспалительные поражения, среднегодовой темп прироста которых по данным М.В. Эрмана (2011) в России составляет 6,1%. В структуре заболеваний мочевой системы на долю пиелонефрита приходится от 26,3% [132] до 44,1% [121]. Кристаллурия может усугублять течение пиелонефрита и способствовать его рецидивированию. На фоне большого количества научных работ, посвящённых изучению различных аспектов ИМС, исследований по особенностям клиники и лечения пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, недостаточно. В имеющихся на эту тему публикациях авторы указывают на склонность пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, к рецидивирующему течению, раннему вовлечению в процесс тубулоинтерстициального аппарата, повышенному риску раннего формирования ХБП [128, 176, 220].

Всё вышеизложенное обосновывает актуальность исследования различных аспектов пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, поиск новых методов профилактики и лечения. Достаточно широко в России применяют нитрофурановые препараты (фуразидин калия и фуразидин). Инновационный препарат фуразидин калия (фурамаг) обладает коррегирующим влиянием на обменные процессы и выраженность кристаллурии.

Перспективным направлением в этом является исследование эффективности питьевой бальнеотерапии, не только в период ремиссии, но и в активную фазу заболевания. Известно, что с давних времён бальнеотерапия широко используется в лечении заболеваний почек и метаболических нарушений. Имеется целый ряд работ об эффективности минеральных вод: «Обуховская» [56], «Серебряный ключ» [97, 98], «Усть-Качка» [118]. Исследование эффективности маломинерализованной сульфатно-магниево-кальциевой минеральной воды «Ключи» широко известного одноимённого курорта пермского края при инфекциях мочевой системы и метаболических нарушениях не проводилось. Поводом для использования лечебно-столовой минеральной воды «Ключи» в период обострения пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, явился её состав и степень минерализации.

Цель исследования

Изучить распространённость, структуру, факторы риска кристаллурии и клинико-лабораторные особенности пиелонефрита, протекающего с кристаллурией. Усовершенствовать методы терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить распространённость, структуру и факторы риска кристаллурии у детей, проживающих в городе Перми.

2. Исследовать клинико-лабораторные особенности хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, у детей.
3. Оценить эффективность включения минеральной воды «Ключи» в комплексную терапию обострения хронического пиелонефрита с кристаллурией.
4. Провести сравнительную оценку эффективности препаратов нитрофуранового ряда фуразидин калия (фурамаг) и фуразидин (фурагин) в терапии хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией.

Научная новизна исследования

Впервые изучена распространённость, структура, факторы риска кристаллурий у детей, проживающих в разных районах города Перми.

Расширены сведения о клинико-лабораторных особенностях хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии.

Исследована поляризационная кристаллография мочи у детей с пиелонефритом, протекающим с кристаллурией.

Впервые научно доказана эффективность включения лечебно-столовой минеральной воды «Ключи» в комплексную терапию обострения хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией. Установлено, что включение минеральной воды «Ключи» в лечение обострения хронического пиелонефрита способствует снижению инфекционно-воспалительного процесса, снижает выраженность кристаллурии, способствует снижению уровня гиперурикемии, гипероксалурии, способствует нормализации уровня магния в крови и повышению его экскреции с мочой.

Сравнительный анализ эффективности двух препаратов нитрофуранового ряда (фуразидин калия и фуразидин) в комплексной терапии обострения хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, показал, что фуразидин калия приводит не только к выраженной положительной динамике

микробно-воспалительного процесса в почке и уровня кристаллурии, но и способствует снижению уровня гипероксалурии, гиперкальциурии, гиперурикурии, нормализации и повышению уровня экскреции магния в моче.

Практическая значимость исследования

Установлена распространённость (85,6 на 1000 детского населения), структура и факторы риска кристаллурий у детей города Перми.

Показано, что 49,3% детей с кристаллурией страдают инфекцией мочевой системы.

Доказана возможность использования поляризационной микроскопии в диагностике активности пиелонефрита.

Показана эффективность включения лечебно-столовой минеральной воды «Ключи» в комплексную терапию обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии.

Разработаны методические рекомендации по применению минеральной воды «Ключи», которые могут быть использованы врачами педиатрами, терапевтами, нефрологами, урологами и реабилитологами при лечении пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии.

Показана эффективность препарата фуразидин калия при лечении обострения хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией.

Автор выражает слова благодарности научному руководителю ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» – д.м.н., профессору Н.И. Аверьяновой, коллективу кафедры пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера», главному врачу МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина – Д.А. Бондарю, зам. главного врача по медицинской части МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина – Л.Н. Емелевой, зав. городским нефрологическим отделением МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина – к.м.н. Л.А. Кичигиной, зав. лабораторией МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина – Н.А. Скоблевой, зав.

биохимическим отделом лаборатории ЦНИЛ «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» – д.б.н., проф. В.М. Аксёновой, зав. кафедрой медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» – доктор физико-математических наук, проф. Г.Е. Кирко.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространённость кристаллурии у детей города Перми составляет 85,6:1000. Основными факторами риска формирования кристаллурий являются: отягощённая наследственность, масса тела при рождении более 4000г, искусственное вскармливание, особенности здоровья ребёнка (инфекция мочевой системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, признаки недифференцированной соединительнотканной дисплазии).
2. Обострение хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, достоверно чаще протекает с гипертермией, бактериурией, микрогематурией, повышением экскреции кальция, оксалатов, мочевой кислоты, снижением экскреции магния.
3. Включение в комплексную терапию детей с обострением хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, минеральной воды «Ключи» способствует снижению уровня кристаллурии и позволяет увеличить длительность ремиссии.
4. Включение в комплексную терапию обострения хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, препарата нитрофуранового ряда фуразидин калия (фурамаг) оказывает положительный эффект не только на воспалительный процесс, но и снижает уровень кристаллурии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс детского городского нефрологического отделения МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина г. Перми. Полученные данные используются в учебном процессе студентами, интернами и клиническими ординаторами в разделах педиатрии и нефрологии на кафедре пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера». Полученные в ходе работы результаты исследования внедрены в комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий ЗАО «Курорт Ключи» (Пермский край).

По результатам, полученным в ходе исследований, выпущены типографическим способом методические рекомендации «Эффективность минеральной воды Ключи при лечении и реабилитации больных с патологией мочевой системы» (2013).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научной сессии ПГМА (Пермь, 2012, 2013, 2014), на Российской конференции с международным участием «IV Пичугинские чтения» (Пермь, 2012), научно-методическом совете курорта «Ключи» (Ключи, 2012), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Перспективы развития курортного дела в России и Пермском крае» (Пермь, 2012), международной научной конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Тайланд, 2013), международной научно-практической конференции «Инновационная курортология: настоящее и будущее» (Пермь-Ключи, 2013), международной конференции «Наука та сучасність: виклики XXI століття» (Київ, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК изданиях, в том числе 1 в международной базе данных Scopus.

Личный вклад автора

Автор лично осуществил оценку распространённости кристаллурии у детей г. Перми, набор пациентов, обследование, провёл работу с амбулаторными картами и историями болезни, лечение больных с обострением хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, в нефрологическом отделении МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина г. Перми, а также наблюдение этих детей в катамнезе. Автором проанализирован и статистически обработан весь материал. По результатам работы выпущены методические рекомендации.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 299 наименований (197 отечественных авторов и 102 зарубежных). Работа содержит 41 таблицу, 27 рисунков, 3 клинических примера, 1 приложение.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и структура кристаллурии и пиелонефрита у детей

В последние годы отмечается рост числа детей, страдающих различными видами метаболических нарушений, проявлениями целого ряда которых является кристаллурия.

Развитие дизметаболии, протекающей с кристаллурией, обусловлено различными факторами экзогенной (особенности питания, питьевого режима, экологические и климатические факторы, лекарственное воздействие) и эндогенной (генетическая предрасположенность, тканевой дизэмбриогенез, нарушение гомеостаза и обмена аминокислот, гипо- и гипervитаминозы) природы [42, 45, 47, 145, 154, 200, 231, 269].

По данным Т.В. Будник (2012), удельный вес метаболических нарушений в структуре нефрологической патологии превышает 60,0%.

Сведений по распространённости кристаллурии в литературе немного. По данным Е.Ю. Пушкарёвой (2010), распространённость кристаллурии в промышленном городе Тюмени составила 157:1000 детей, по данным М.В. Кудина (2010), в регионе с цементной промышленностью (г. Вольск) – 290,9:1000 детской популяции.

Наиболее распространёнными видами кристаллурии являются оксалатная, уратная и смешанная [105, 177].

В структуре кристаллурии, согласно исследованию Е.К. Кутафиной и соавт. (2008), на долю оксалатной кристаллурии приходится 75,0-80,0%, уратной – 7,0-10,0%, смешанной – 5,0-7,0%, цистиновой – 3,0%. По данным М.В. Кудина (2010), в г. Вольске у детей в структуре кристаллурии оксалурия составляет 53,2%, уратурия – 15,4%, фосфатурия – 19,2%, смешанная кристаллурия – 12,2%. По

данным украинских авторов, в городе Одесса на долю оксалатной кристаллурии приходится 70,0%, уратной – 15,0%, фосфатной – 15,0% [61].

Самой распространённой патологией в детском возрасте является микробно-воспалительные заболевания почек и мочевых путей, которые составляют 70,0-80,0% в структуре заболеваний органов мочевой системы. По данным Н.А. Коровиной (2004), распространённость ИМС в России составляет от 18 до 22 на 1000 детского населения. Эпидемиологическое исследование, проведённое А.А. Вялковой и соавт. (2001), показало, что распространённость пиелонефрита в промышленном центре (г. Оренбург) составляет 69 на 1000 детского населения.

В последние десятилетия в мире отмечается нарастание экологического неблагополучия, связанного с интенсивным развитием промышленности, что стало причиной роста заболеваемости, так по данным М.Н. Неждановой (2005), распространённость пиелонефрита в экологически «чистых» районах составляет 22,3‰, а в регионе с повышенным содержанием тяжёлых металлов – 44,1‰.

Инфекции мочевых путей имеют тенденцию к хроническому и рецидивирующему течению. Рецидив ИМС в течение года после дебюта отмечается у 50,0% девочек и у 20,0% мальчиков [60]. По данным Н.А. Мухина (2009), рецидив пиелонефрита возникает у 60,0% детей в течение первых четырёх месяцев.

Всё больше внимания привлекает изучение роли кристаллурии в развитии инфекции мочевой системы, тубулоинтерстициальных поражений почек и нефролитиаза [35, 106, 215, 223, 238, 271, 294].

В России наблюдается рост заболеваемости органов мочевой системы. Детская заболеваемость болезнями ОМС в 2010 году составила 31:1000, а в экологически неблагополучных регионах 107:1000 [14].

Таким образом, широкая распространённость пиелонефрита, наличие у детей обменных нарушений и протекающие на их фоне микробно-

воспалительные процессы повышают риск развития хронической болезни почек, что обуславливает актуальность изучения данной патологии.

1.2. Причины кристаллурии

В педиатрической практике наиболее часто встречается нарушение метаболизма щавелевой (этандионовой) кислоты, следствием чего является оксалатная кристаллурия.

Ежедневно с пищей в организм поступает 80-1200мг солей щавелевой кислоты, которая в сыворотке крови имеет экзогенное и эндогенное происхождение. Экзогенная щавелевая кислота появляется в результате абсорбции из пищеварительного тракта (30,0%), эндогенная является конечным продуктом метаболизма аскорбиновой и глиоксаловой кислот (рис. 1) [27, 32, 154, 181, 291].

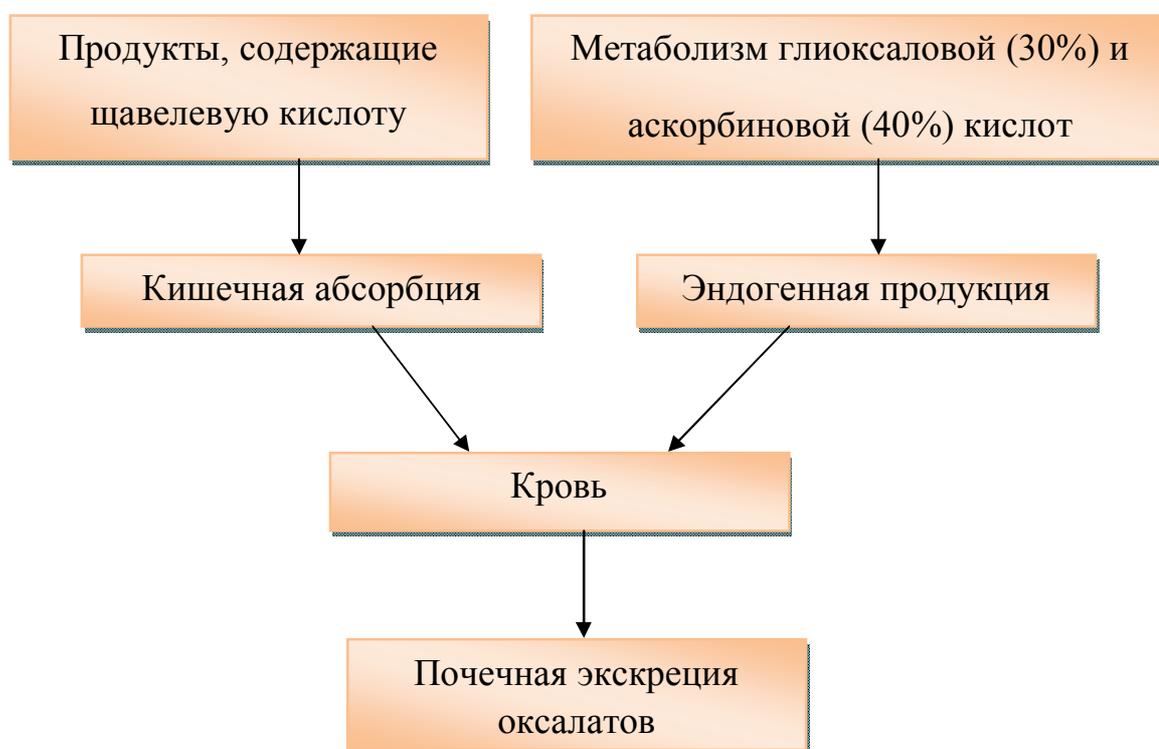


Рис. 1. Метаболизм щавелевой кислоты

Щавелевая кислота достаточно хорошо изучена – это самая простая, но довольно сильная дикарбоновая кислота. В растворе щавелевая кислота диссоциирует на анион $C_2O_4^{2-}$ и два протона ($2H^+$). При вступлении аниона $C_2O_4^{2-}$ в химическую связь с катионом кальция образуется малорастворимая соль – оксалат кальция (моногидрат и дигидрат) [31]. Кальций оксалат моногидрат – СОМ ($CaC_2O_4 \cdot H_2O$) – это компактное вещество коричневого или черного цвета, которое формируется преимущественно при высокой концентрации щавелевой кислоты в моче. Известно, что наиболее термодинамически стабильная форма оксалата кальция СОМ является основным ядром почечных камней. Повышенный уровень оксалата кальция в моче приводит к формированию кальций оксалат дигидрата – СОД ($CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$), который имеет более низкую способность образовывать в моче крупные кристаллы и прочные адгезивные связи с клетками уротелия. Осаждение различных форм кристаллов оксалата кальция с помощью манипулирования концентрациями Ca^{2+} в окружающей среде показало, что осаждение кальция оксалата моногидрата происходит при содержании Ca^{2+} 2 ммоль/л, а кальция оксалата дигидрата – 7 ммоль/л [31, 59, 168].

При микробно-воспалительном процессе (пиелонефрит) щавелевая кислота взаимодействует с ионами кальция, образуя нерастворимые соли оксалата кальция, которые оседают на белковую матрицу, формируя микролиты [9, 21, 52, 53, 142, 232, 236].

При активации эндогенных или появлении бактериальных фосфолипаз азотистые основания отщепляются от цитомембраны и превращаются в оксалат кальция.

Значительную роль в генезе гипероксалурий играет снижение количества колоний бактерий *Oxalobacter formigenes* в желудочно-кишечном тракте, которые расщепляют около 50,0% экзогенного оксалата, таким образом, регулируют его уровень в плазме. Отсутствие *Oxalobacter formigenes* в кишечнике или уменьшение их способствует повышению доступности оксалата для абсорбции и повышению его концентрации в крови и моче [258].

Формирование оксалата может быть связано с деятельностью аэробной микрофлоры кишечника. Кишечная микрофлора способствует расщеплению полисахаридов с образованием гексоз, которые окисляются до щавелевой кислоты и при взаимодействии с ионами кальция образуют нерастворимый осадок оксалата кальция в моче. Нарушение оттока мочи способствует прикреплению микролита к уротелию в условиях повышенной концентрации мукополисахаридов [21].

В последние годы учёными обсуждается значение нанобактерий как одного из этиологических факторов в формировании оксалатных микролитов. По мнению К. Benzeraga (2006) и N. Miftsioplu и соавт. (2008), нанобактерии (80-120 нм) способны образовывать комплексы на своей поверхности, которые служат ядром для роста и агрегации оксалата кальция.

Достаточно редкой патологией являются первичные гипероксалурии – аутосомно-рецессивные заболевания, в основе которых лежат мутации генов (*AGXT*, *GRHPR*, *DHDPSL*), приводящие к повышенному образованию и экскреции оксалатов и нерастворимых солей кальция, что в свою очередь приводит к раннему развитию нефрокальциноза. Манифестация заболевания может быть как в раннем возрасте (инфантильная форма), так и в молодости (поздно манифестирующая форма). Для первичной гипероксалурии характерно развитие паренхиматозного оксалоза и раннее формирование терминальной почечной недостаточности в среднем в 80,0% случаев к 3 годам [133, 201, 206, 218, 233, 266]. Повышенная активность эндогенных фосфолипаз способствует ишемии почек, активации перекисного окисления белков и липидов [52, 114, 162, 284].

К факторам риска вторичных гипероксалурий относят наследственную предрасположенность (70,0%), наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани, избыточное поступление оксалогенных продуктов, дефицит магния, Vit B₂, Vit B₆, нестабильность цитомембран, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта [18, 43, 53, 77, 275].

Наследственную предрасположенность в нашей стране принято рассматривать как аномалию конституции (диатез). Ещё в начале XX века М.С. Масловым впервые описаны аномалии конституции «диатез» у детей [17]. Позже в работах М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищева (1989) были описаны мочекислый и оксалатный диатезы.

Распространённость оксалатного диатеза составляет 160:1000 в детской популяции. Для него, по определению В.В. Дина (2010), характерно наличие оксалурии при отсутствии мочевого синдрома и нарушений функции почек.

Кишечная гипероксалурия наблюдается при воспалительных процессах в кишечнике, расстройстве моторики и кровоснабжения, дисбактериозе, энзимной недостаточности, целиакии. Риск кристаллообразования и нефролитиаза увеличивается при сочетанной патологии ОМС и билиарной системы в связи со сниженной кристаллингибирующей активностью мочи, повышенной ионизацией Ca^{2+} и сниженной ионизацией Mg^{2+} , что уменьшает растворимость солей и способствует процессу кристаллизации [68, 85, 125, 224].

Первые проявления гипероксалурии у детей в виде появления в моче оксалатов могут быть уже на первом году жизни. Согласно исследованиям ряда авторов установлено, что пик гипероксалурий регистрируется в возрасте 3-5 и 7-10 лет, т.е. в наиболее напряжённые периоды роста, на фоне недостаточного питьевого режима, пребывания в жарком климате, повышенного потребления оксалогенных продуктов и витамина С [77, 106].

Частота гиперкальциурии в детском возрасте составляет около 13,0% [105]. Основная часть кальция реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах (30,0-40,0%) и собирательных трубочках (2,0-8,0%). В норме экскретируется не менее 2,0% профильтровавшегося кальция. Паратгормон повышает реабсорбцию кальция в дистальном сегменте нефрона, витами D_3 – в проксимальном сегменте. Кальцитонин увеличивает экскрецию кальция с мочой. Экскреция кальция у детей более 0,1 ммоль/кг/24ч считается гиперкальциурией [96, 168]. У взрослых гиперкальциурией считается экскреция кальция более 4 ммоль/24ч [31].

В последние годы изучается связь кристаллурий с недифференцированными соединительнотканскими дисплазиями. Оксалурия является проявлением повышенной экскреции щавелевой кислоты, которая в свою очередь представляет конечный продукт ряда соединений: глицина, серина, гидроксипролина [30, 66, 75, 101, 208, 225].

Абсорбтивная гиперкальциурия может быть связана с первичной повышенной абсорбцией кальция в кишечнике и избыточной выработкой витамина D. Определить роль каждого из механизмов в отдельности достаточно сложно.

Реабсорбтивная гиперкальциурия чаще встречается при наследственной тубулопатии – дистальном тубулярном ацидозе и способствует развитию медуллярного нефрокальциноза. Наличие гиперкальциурии у здорового человека является фактором риска камнеобразования [77, 134].

Одним из достаточно часто встречающихся соединений является соединение Ca^{2+} с $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ с образованием кальция оксалата. Оксалат кальция оказывает повреждающее действие на почечную ткань. Экспериментальные исследования, проведённые J. Toblli (2003) и Yang Zhou (2012), показали, что при тубулоинтерстициальном нефрите у крыс выявляются воспалительные инфильтраты, которые содержат значительное количество моноцитов, макрофагов, коллагена III типа и *TGF бета 1*. Микрочастицы оксалата кальция обнаруживались в эпителии канальцев собирательных трубок в составе белковых цилиндров и интерстициальной ткани [244].

Согласно современным представлениям, гиперкальциурия способствует развитию дегенеративных изменений уротелия, отложению солей кальция в собирательных протоках с последующей обструкцией нефрона и развитием микробно-воспалительного процесса в почках [36; 59, 113, 134, 229, 230, 297].

Начальные проявления оксалатно-кальциевой кристаллурии отмечаются в возрасте от 1 года до 7 лет, пик приходится на 6-7 и 10-14 лет. Нередко нарушения метаболизма оксалата кальция сочетается с проявлениями

аллергических реакций, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нейроциркуляторными расстройствами [62, 162].

Нарушение пуринового обмена является наиболее изученной аномалией конституции. Конечным продуктом обмена пуринов является мочевая кислота, которая входит в состав антиоксидантной системы. Пуриновые основания участвуют в важнейших биохимических процессах: мононуклеотиды (АДФ, АМФ, ГТФ, ГМФ), динуклеотиды (НАД, НАДФ, ацетил-КоА), полинуклеотиды (рис. 2) [112].

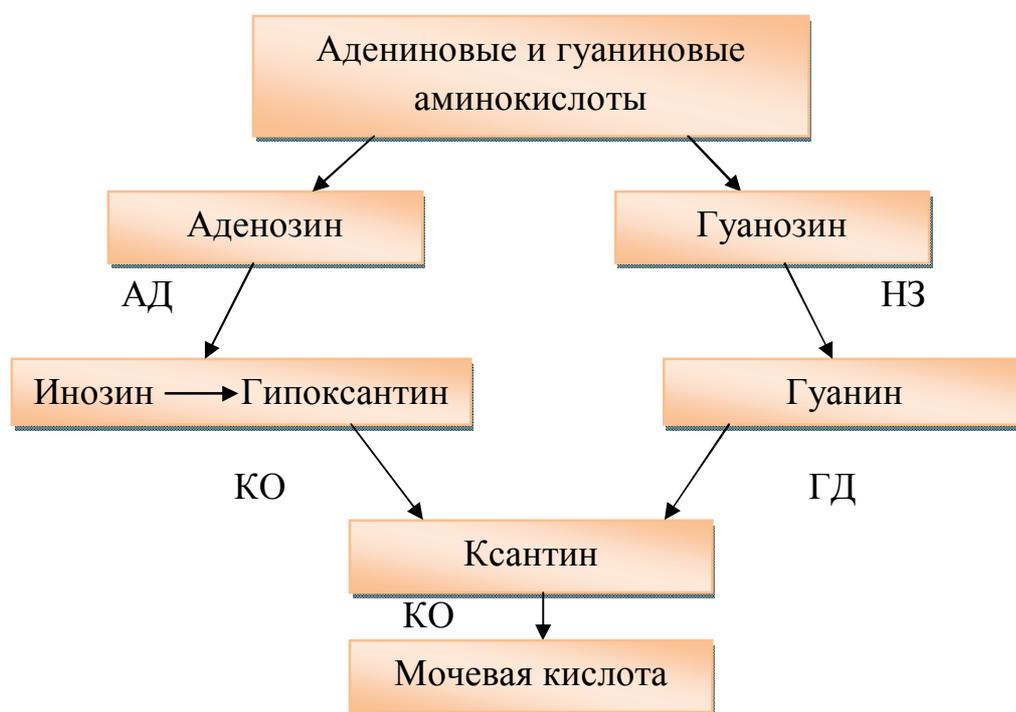


Рис. 2. Схема катаболизма пуринов:

АД – аденозин-дезаминаза; НЗ – нуклеотидаза;
КО – ксантинооксидаза; ГД – гуанин-дезаминаза

До 90,0-95,0% мочевой кислоты реабсорбируется в проксимальных канальцах почек, около 5,0% экскретируется через кишечник [112].

По мнению ряда учёных, при определённых условиях мочевая кислота выступает как прооксидант, т.е. усиливает окисление липопротеинов низкой плотности. Активность мочевой кислоты в качестве антиоксиданта или

прооксиданта зависит от концентрации меди в организме. Антиоксидативная роль мочевой кислоты проявляется при высокой концентрации меди, способствуя защите липопротеинов низкой плотности от окисления [151].

Исследования В.С. Сухорукова (2011), Р. Filipe (2002) и W.Waring (2006) показали, что антиоксидативное действие мочевой кислоты проявляется в острую фазу воспалительного процесса и благоприятно влияет на функцию эндотелия, а хроническое повышение уровня мочевой кислоты – напротив, вызывает окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию [191].

По данным Chen C (2006) и Yang Z (2012), микрокристаллы мочевой кислоты способны вызвать активацию нейтрофилов, которые являются составной частью реакции воспаления. Нейтрофилы, при взаимодействии с мочевой кислотой повышают синтез про- и противовоспалительных цитокинов, фактор роста фибробластов и инициируют биологическую реакцию воспаления. Выявлена достоверная корреляционная связь между содержанием мочевой кислоты в крови и маркерами реакции воспаления: интерлейкины, фактор некроза опухоли *a*.

Метаболиты пуринов необходимы для передачи и хранения генетической информации, энергетического обмена, передачи сигналов на клеточном уровне, синтеза коферментов [115, 170, 289]. Мочевая кислота выступает в роли ингибитора синтеза свободных радикалов, способствуя защите клеточной ДНК от повреждения [110, 261].

Большое количество исследований свидетельствует о повреждающем действии мочевой кислоты на почки. При активации транспортной системы *URATI*, которая локализована в апикальной поверхности клеток эпителия канальцев, развивается умеренная гиперурикемия, которая повреждает клетки проксимальных канальцев. Реабсорбция уратов снижается при мутации гена *hURATI*. Ещё одним переносчиком уратов является *SLC2A9*, активация которого также может быть причиной гиперурикемии [146, 255, 259].

Повышение уровня мочевой кислоты в крови способно вызывать эпителиально-мезенхимальную трансдифференциацию клеток почечных канальцев посредством разрушения межклеточных контактов и полярности эпителиальных клеток [241]. Избыточный уровень мочевой кислоты непосредственно индуцирует дисфункцию гломерулярных эндотелиоцитов, способствует депрессии систем фибринолиза, увеличению концентрации кальция в цитоплазме мезангиальных клеток [115, 165, 242].

Согласно исследованию S. Куо (2013), мочевая кислота стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, активирует ангиотензин II, усугубляет дисфункцию эндотелия и процессы развития фиброза тубулоинтерстиция при ХБП.

Нарушения метаболизма мочевой кислоты, приводящие к гиперурикемии и гиперуриатрии, могут быть первичными и вторичными. К первичным относят: недостаточность гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша-Нихана), глюкозо-6-фосфатазы, повышенную активность пурин-фосфорибозилпирофосфатсинтетазы, ксантинурию [27, 168, 181, 296].

К вторичным нарушениям метаболизма мочевой кислоты относят мочекислый диатез, характеризующийся повышенным образованием мочевой кислоты вследствие напряжённости пуринового обмена; одним из проявлений мочекислового диатеза является уратная кристаллурия [148].

Нарушение метаболизма фосфатов также обусловлено целым рядом патогенетических механизмов. Фосфору принадлежит ведущая роль в энергетическом обмене.

В организм с пищей ежедневно поступает 800-1000 мг фосфатов (мясо, злаки, молочные продукты). Под действием витамина D в тонком кишечнике всасывается 80,0% фосфатов. Со стулом выводится около 40,0% фосфата. Транспорт фосфора регулируется паратгормоном, гормоном роста и тироксином, который стимулирует экскрецию фосфатов, а также активными формами

витамина D₃, усиливающими их реабсорбцию. В норме в почечных канальцах реабсорбируется 80,0-90,0% профильтровавшегося фосфата [179].

Доказана роль дисфункции почечных транспортёров (*NPT2a* и *NPT2c*), осуществляющих реабсорбцию фосфат-ионов, расположенных на апикальной мембране проксимальных канальцев почек. При мутации данных транспортёров усиливается экскреция фосфатов и повышается риск камнеобразования [243, 250].

При щелочной реакции мочи фосфаты выпадают в виде белого, рыхлого осадка. Микроорганизмы, продуцирующие уреазу (*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, некоторые штаммы стафилококка), способствуют ощелачиванию мочи. Уреаза гидролизует мочу на диоксид углерода и аммоний, в результате чего, алкализация среды вызывает преципитацию кристаллов аммония, фосфатов и предрасполагает к дальнейшему росту инфекционных (струвитных) камней [145]. При взаимодействии Ca²⁺ и фосфата образуются кристаллы фосфатов и «запускается» механизм самоподдерживающего процесса формирования кристаллического фосфата [21, 96, 179, 224, 234, 273]. По мнению D. Prig и соавт. (2001), гиперфосфатурия может провоцировать развитие гиперкальциурии.

Наличие кристаллов и присоединение бактериальных микроорганизмов приводит к формированию биоплёнки (biofilm), и при сохраняющейся щелочной реакции мочи в гель матрикса биоплёнки добавляются ионы кальция и фосфора. Биоплёнка является формой выживания бактерий, защитным фактором микроорганизмов и способствует формированию хронических персистирующих инфекций. Образование биоплёнки происходит в три этапа: первый – синтез вокруг инородного тела, второй – адгезия микробных тел, третий – рост и размножение биоплёнки. Внутри биоплёнки бактерии взаимодействуют между собой. Наличие бактерий в биоплёнке делает их невосприимчивыми к естественным механизмам защиты, антибактериальным препаратам, что осложняет течение урологических заболеваний [135, 139, 205, 217, 251, 263].

Инфекционный нефролитиаз является тяжёлой формой мочекаменной болезни. Нерациональная антибактериальная терапия повышает риск кристалло- и

камнеобразования в связи с ростом резистентных микроорганизмов, продуцирующих уреазу: *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* [77, 96].

В литературе широко обсуждается роль ионов магния в формировании нефролитиаза. Магний является активатором многих ферментативных реакций, естественным антагонистом кальция, влияет на выделение щавелевой кислоты, повышает растворимость фосфата кальция. Магний благоприятно влияет на функцию эндотелия и обладает антиатерогенным потенциалом, снижает агрегацию тромбоцитов, участвует в метаболизме соединительной ткани [221, 279, 285]. Внеклеточный Mg^{2+} непрерывно пополняется запасами из костной и мышечной ткани [207, 235].

Ежедневно с пищей в организм ребёнка должно поступать 200 мг магния, а у взрослого 300-400 мг. Для усвоения магния необходимо достаточное наличие кофакторов (аспарагиновой, молочной и оротовой кислот, витамина B_6). Недостаток магния в организме приводит к снижению скорости кровотока в органах и тканях [120].

До 40,0% поступившего с пищей магния всасывается в тонком кишечнике, около 20мг – в толстом кишечнике. В почке реабсорбция магния происходит в толстом восходящем сегменте петли Генле, где реабсорбируется 60,0-70,0% Mg^{2+} , остальное выводится с калом (рис. 3). Большая часть магния абсорбируется и лишь около 5,0% экскретируется с мочой. В норме ионы магния связывают в моче около 40,0% щавелевой кислоты, тем самым снижают кристаллизацию оксалата кальция. При дефиците Mg^{2+} почки снижают его экскрецию с мочой до 0,5% и ниже [46, 41, 179].

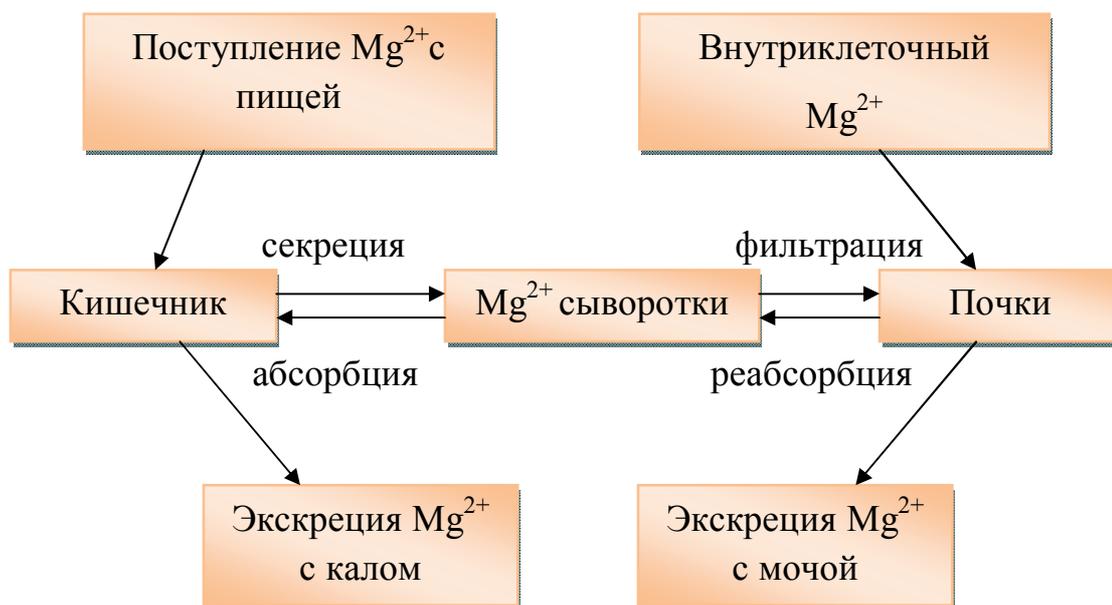


Рис. 3. Метаболизм магния в организме

В костной ткани находится наибольшее количество Mg^{2+} (60,0%), в мышечной ткани – 20,0%. Нормальные показатели магния в сыворотке крови не исключают его общего дефицита, т.к. при возникновении дефицита Mg^{2+} он может высвобождаться не только из костной ткани, но может происходить высвобождение внутриклеточного магния. Эти механизмы предотвращают его снижение в плазме и сыворотке крови [120].

При первичном дефиците магния в организме происходит созревание неполноценного коллагена, формирование хаотично расположенных соединительнотканых структур. Дефицит Mg^{2+} является одной из причин моногенных (синдром Марфана, Элерсона-Данласа, Луис-Дитца) и полигенных соединительнотканых дисплазий (пролапс митрального клапана, гипермобильность суставов, морфаноподобный фенотип) [66, 75, 185, 208, 272].

Дефицит магния в организме может быть связан с генетическими факторами (особенности абсорбции и экскреции магния), алиментарными (недостаток поступления с пищей, избыток жиров и углеводов, нарушение

всасывания в толстом кишечнике или повышенное выделение ионов магния через желудочно-кишечный тракт), стрессовыми (высокая температура, эмоции) и гормональными нарушениями (гиперальдостеронизм, гиперпаратиреоз) [54, 163, 164, 285].

У пациентов с сахарным диабетом в 25,0-39,0% случаев определяют дефицит магния. Инсулин тормозит фосфорилирование *Глют-4*, в результате чего снижается захват глюкозы клеткой и происходит перераспределение магния в клетки из депо и плазмы [213].

Нарушение канальцевой реабсорбции магния (тубулопатии, пиелонефрит, гломерулонефрит, почечная недостаточность) является распространённым фактором дефицита иона магния в организме. При умеренной гипомагниемии повышается продукция паратиреоидного гормона, усиливается канальцевая реабсорбция и снижается экскреция магния почками [172, 227].

Согласно исследованиям Т. Voets (2004) и В. Yen и соавт. (2006), магний в низких концентрациях способен ингибировать активность кальциевых каналов *TRPV5* и *TRPM6*, которые отвечают за реабсорбцию кальция в дистальных отделах нефрона, тем самым оказывая кальциурический эффект.

В условиях гипомагниемии экскреция Mg^{2+} снижается и повышается экскреция кальция. Экспериментально показано, что при Mg^{2+} -дефицитной диете уже через 24ч выявлялось внутриканальцевое отложение Ca^{2+} , что позволило авторам предположить ингибирующую способность ионов магния при взаимодействии с кристаллами кальция [247, 253].

Гипомагниурия встречается у 25,0-40,0% больных с нефролитиазом по данным А.А. Спасова (2006), а согласно исследованиям, проведённым В.И. Вошулой (2006) и А.А. Гресь и соавт. (2004) – у 30,0-50,0%.

По данным А.И. Ни и соавт. (2004), у всех детей с дизметаболической нефропатией наблюдалась гипомагниурия и гиперкальциурия, выявлена отрицательная корреляция между показателями кальция и магния.

В последние годы всё больше внимания исследователей привлекают изучение факторов риска кристаллурии, возрастание роли инфекционных агентов и метаболических нарушений.

В норме моча представляет собой перенасыщенный солевой раствор, находящийся в состоянии динамического равновесия за счёт веществ (ингибиторов), способствующих растворению или дисперсии её составных частей. К ингибиторам кристаллизации относят: ксантин, гипуровую кислоту, магний, хлорид натрия, цитраты, неорганические ионы цинка, марганца, кобальта [46, 203, 212, 216, 281, 294].

Исследования V. Kumar и соавт. (2006) и S. Kulaksizoglu и соавт. (2007), показали роль белковых молекул в процессе кристаллизации. Снижение активности ингибиторов кристаллообразования (белок Тамма – Хорсфаля, бикунин, пептид протромбин F₁, остеопонтин) повышает риск возникновения кристаллурии и нефролитиаза [52, 204, 226, 231].

Длительное воздействие тяжёлых металлов повышает риск развития дисметаболических нефропатий («эконефропатия»), характеризуется латентной кристаллурией, микрогематурией, нестабильностью канальцевых цитомембран, снижением функции проксимальных канальцев почек [77,91, 152].

Нарушению метаболических процессов способствуют и особенности рациона питания (недостаточный питьевой режим, обилие белка в пище, однообразная диета, избыточное поступление оксалогенных продуктов), недостаточное содержание микро- и макроэлементов во внешней среде [40, 42, 130].

Ведущим фактором в развитии метаболических нарушений многие исследователи считают наследственную предрасположенность [181, 193, 210, 211]. Пониженная или усиленная экспрессия HLA антигенов (A2, A9, A28, B7, B12, B40) может опосредованно приводить к повреждению морфофункциональных структур почек. По данным Н.А. Коровиной (2009), предрасполагающим фактором метаболических нарушений является O(I) Rh+

группа крови, в том числе у детей с уролитиазом. Хрущёва Н.А и Сафронова Л.Е (2001) считают, что доля наследственных факторов в развитии кристаллурии составляет 68,0%, а Е.В. Попова и С.М. Удзиева (2013) – 70,0%.

Исследования, проведённые Е.П. Тимофеевой и соавт. (2011) показали, что признаки дисплазии соединительной ткани выявлены у всех детей с хроническим пиелонефритом и врождёнными аномалиями ОМС. Зарубина Н.А (2005), выявила дисплазии соединительной ткани у 53,0% детей с обменными нефропатиями.

На отягощённый акушерско-гинекологический анамнез у большинства детей с кристаллурией указывают Длин В.В., 2012; Коровина Н.А., 2009; Ларина Т.А., 2007; Фомина Г.В., 2006.

В литературе обсуждается роль раннего искусственного вскармливания в нарушении метаболических процессов, в том числе риск развития кристаллурий. Высокая осмоляльность смеси, отсутствие или недостаточная её адаптация по белкам и углеводам ведут к нарушению ионо- и осморегулирующей функции почек, что повышает риск метаболических нефропатий [24]. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, в 1,5-2 раза возрастает осмолярность суточной мочи, больше выводится почками мочевины, минеральных веществ. Показатели заболеваемости у детей, получающих искусственное вскармливание, выше, чем у детей на грудном вскармливании, так как в условиях повышенной осмолярности мочи ухудшается эффективность факторов иммунной защиты [195].

В работе Г.В. Фоминой (2006), отмечено, что на искусственном вскармливании находилось 50,0% детей с уратной нефропатией, по данным Т.А. Лариной и соавт. (2007) – 47,4% детей с гиперкальциурией. По результатам исследования, проведённого Н.А. Хрущёвой и Л.Е. Сафроновой (2001), искусственное вскармливание получали 74,0% детей с обменными нефропатиями.

Большой интерес представляет изучение соматической патологии у детей с кристаллуриями. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз, целиакия, инфекционный гастроэнтерит) нарушается всасывание жирных кислот

и кальция, в результате чего оксалаты всасываются в толстом кишечнике, затем поступают в кровь и в повышенном количестве экскретируются с мочой [18, 32, 100, 236]. Заболевания билиарной системы с пониженной секрецией желчных кислот приводят к выпадению труднорастворимых солей кальция в осадок, повышают концентрацию оксалатов в пузырной желчи, в результате чего возрастает риск формирования желче- и мочекаменной болезни [34, 122]. Расстройства двигательной активности ЖКТ рефлексорного характера способствуют возникновению нарушений моторики чашечно-лоханочной системы почки и мочеточников, что приводит к нарушению оттока и застою мочи [85, 99].

Одной из важных проблем современного общества является ожирение, которое в настоящее время рассматривается как тяжёлый дизметаболический синдром. По данным Н.А. Куницкой (2013), ожирение встречается у 50,0% больных с уратной нефропатией. Гиперурикемия способствует развитию окислительного стресса, замедлению трансэндотелиального транспорта инсулина, повышению риска формирования синдрома инсулинорезистентности [110, 161, 167, 240, 252, 268, 290]. Ожирение является независимым фактором риска хронического заболевания почек [199, 214, 261].

При дефиците инсулина снижается активность фермента лактатдегидрогеназы, который участвует в метаболизме щавелевой кислоты; повышение глюкагона усиливает активность серин-аминотрансферазы печени, которая принимает участие в синтезе пирувата, в результате чего повышается синтез щавелевой кислоты [77]. Согласно исследованию, проведённому Л.Р. Гайсиной и соавт. (2011), выявлено, что экскреция кальция с мочой повышается по мере нарастания степени ожирения вследствие нарушения реабсорбции кальция в проксимальных канальцах.

Таким образом, многообразие причин, патогенетических механизмов и дизметаболических нарушений в почках обуславливает актуальность работы.

1.3. Совершенствование методов диагностики пиелонефрита, протекающего с кристаллурией

Совершенствование методов диагностики и лечения инфекции мочевой системы, несмотря на достигнутые успехи, остаётся одной из актуальных проблем. В педиатрии основным принципом диагностики является оптимизация безопасности, информативности и экономической целесообразности. Рутинные методы диагностики в нефрологической практике менее затратны, при этом они не дают полную информацию о степени поражения ОМС.

В последние годы всё больше внимания исследователей привлекает определение концентраций исследуемых веществ, которые относительно постоянны в моче в течение суток. Определение креатининового коэффициента является неинвазивным методом, исключает необходимость сбора суточной мочи, поэтому он может широко использоваться в педиатрической практике. Исследование креатининового коэффициента даёт возможность определять уровень экскреции исследуемых веществ, что важно для выявления детей с гиперкальциурией, гиперурикурией, гипомагниурией и др., представляющих группу риска развития инфекции мочевой системы, интерстициального нефрита, тубулопатий, мочекаменной болезни [95, 96, 102, 154, 260].

Большое количество новой информации можно получить, используя наблюдения поляризационного света.

Поляризационную микроскопию впервые применил немецкий учёный В. Шмид в 1924г [188]. Данный метод основан на способности морфологических структур к двойному лучепреломлению с использованием специального оптического микроскопа [74, 153].

Известно, что плоскости колебаний обыкновенного и необыкновенного лучей взаимно перпендикулярны. Колебания сдвигаются по фазе в зависимости от значений механических напряжений и длины хода в исследуемом образце. Длина хода, или разность хода (Δ), может определяться также толщиной исследуемого

образца. Анализатор сводит колебания обыкновенного и необыкновенного лучей в одну плоскость. В результате их взаимодействия происходит интерференция света. Сложение колебаний приводит к увеличению интенсивности света для одной длины волны и к ослаблению для других длин волн. В результате возникает окраска поля зрения. Степень окраски и цвет зависят от разности хода, которую приобретают лучи в исследуемом образце [37].

В работе Т.И. Рудавиной (1997) был использован кристаллооптический метод исследования, который позволил выявить особенности кристаллизации мочи в зависимости от региона проживания детей и нагрузки ксенобиотиками. Например, для городов Губаха и Чусовой кристаллограммы характеризовались наличием игольчатых и лучистых кристаллов, «морозные узоры» [152].

В доступной литературе имеются единичные работы по использованию поляризационной микроскопии с целью изучения особенностей микрокристаллов в активную стадию микробно-воспалительного процесса, протекающего с дизметаболизмом, а именно с кристаллурией. В частности, в исследовании Е.П. Кривоносовой и Г.М. Летинова (2013), показано, что в активную фазу пиелонефрита кристаллографическая картина характеризуется появлением небольшого количества крупных кристаллов, различной формы по всей поверхности фации.

1.4. Современные подходы к терапии пиелонефрита и обменных нарушений у детей

1.4.1. Стандартная терапия пиелонефрита и кристаллурии

Лечение обменных нарушений основано на принципах диетотерапии, в зависимости от вида кристаллурии и достаточного питьевого режима. Большое значение придаётся приверженности пациента к назначенному лечению.

Важным условием терапии пиелонефрита с кристаллурией является соблюдение регулярного опорожнения мочевого пузыря, кишечника, соблюдение правил личной гигиены.

В активную стадию пиелонефрита назначают этиотропную антибиотикотерапию. Для оптимальной концентрации препарата в крови, ликвидации острой инфекции стартовой терапией является парентеральное назначение антибиотиков. В период стихания активности воспалительного процесса, при отсутствии лихорадки (спустя 48-72ч от назначенного парентерально антибиотика) ребёнок может быть переведён на пероральный приём препарата (ступенчатая терапия) [146, 156].

Выбор препарата в острый период пиелонефрита основывается на знаниях этиологической характеристики наиболее вероятных возбудителей и их потенциальной чувствительности к препаратам (эмпирическая терапия). В острый период пиелонефрита используют цефалоспорины III-IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон), которые обладают высокой активностью в отношении грамотрицательной флоры. Эффективны в отношении грамотрицательной флоры препараты аминогликозидового ряда (амикацин). Курс парентеральной антибиотикотерапии составляет 5-7 дней. При стихании остроты процесса антибиотики назначают per os (сироп, суспензия), которые хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Рекомендуются «защищённые» пенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота), цефалоспорины (цефиксим, цефуроксим), курс 5-7 дней [158, 194, 292].

Согласно рандомизированным контролируемым исследованиям Кокрановского регистра, при инфекции мочевой системы более эффективен длительный курс антибиотикотерапии (7-14 дней) [195, 293].

После окончания антибиотикотерапии пациенты переводятся на уросептические препараты.

Наиболее высокая чувствительность уропатогенов в настоящее время к препаратам нитрофуранового ряда, которые применяются при лечении пиелонефрита с 1940-х годов [111].

Основными требованиями, предъявляемыми к антибактериальным препаратам, являются: высокая чувствительность, биодоступность, минимальная токсичность, отсутствие противопоказаний для данного пациента. В Российской Федерации достаточно широко применяют производные 5-нитрофурана: фурагин, который применяют с 40х годов XX века и относительно новый фурамаг [184]. В странах восточной Европы при пиелонефрите применяют фурадонин [278]. Старые препараты (фурагин, фурадонин) обладают рядом нежелательных явлений (тошнота, диспепсия, запоры, аллергические реакции) [71, 184].

Современный оптимизированный препарат фуразидин калия+карбонат магния в соотношении 1:1 (фурамаг) обладает высокой биодоступностью, он нарушает окислительно-восстановительные реакции в микробной клетке, разрушает микробную стенку и цитоплазматическую мембрану. Благодаря наличию в составе карбона магния обеспечивается лучшее всасывание фуразидина калия в кишечнике, что увеличивает её концентрацию в крови, а затем в моче. Магний является физиологическим антагонистом кальция, ингибирует процессы кристаллизации [41, 120, 247, 285]. На фоне приёма фурамага реже возникают нежелательные явления [25, 194]. Мальцев С.В (2011) и Петросян Э.С (2010) считают оправданным применение фурамага у детей с ИМС в связи с высокой клинической эффективностью.

Если эффективность фурамага достаточно хорошо изучена при ИМС [71, 184], то сведений о его применении при пиелонефрите, протекающим на фоне кристаллурии мы не встретили.

Общая продолжительность антибактериальной терапии пиелонефрита должна составлять не менее 3 недель. При рецидивирующем течении пиелонефрита (период ремиссии менее 3 недель), а также на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, хронического цистита, метаболических и

гормональных нарушений, хронической почечной недостаточности рекомендуется противорецидивная терапия в течение 1 года [189]. Препаратами выбора уросептической терапии в настоящее время являются фурамаг, фурагин и Канефрон Н [26, 73, 136].

Ряд авторов рекомендует при стихании воспалительного процесса использовать иммуномодулирующую терапию, которая способствует нормализации Т-клеточного звена иммунитета, интерферонообразованию. Существуют работы об эффективности иммуномодулирующей терапии (Виферон, Ликопид, Уро-ваксом, Солкоуровак, Иммунал) [60, 189].

У детей старше одного года используют фитотерапию. Выбор лекарственных растений обусловлен наличием противовоспалительного действия, связанного с присутствием танинов (листья брусники, толокнянки); антисептического, обусловленного фитонцидами (ромашка, тысячелистник, зверобой); диуретического действия, зависящего от эфирных масел (можжевельник, листья берёзы); литолитического эффекта (василёк, пол-пола) [79, 155].

Достаточно хорошо изучена эффективность препаратов растительного происхождения «Канефрон Н» и «Цистон» при кристаллурии и инфекции мочевой системы. Эти препараты обладают диуретическим, противовоспалительным, спазмолитическим и антимикробным действием [1, 6, 49, 73, 178, 183, 209, 295].

Выявление и санация очагов хронической инфекции – важный элемент в комплексной терапии пиелонефрита.

Консервативная терапия дисметаболических нарушений направлена на уменьшение роли факторов, способствующих кристаллизации мочи и возникновению инфекции мочевой системы, профилактику таких осложнений, как тубулоинтерстициальный нефрит и мочекаменная болезнь [12, 178, 183].

Положительный мембранопротективный эффект при дисметаболических нарушениях в почках имеют ряд препаратов: Элькар, Магне В₆, Олеметин,

Фитолизин, Уролейсан, которые способствуют уменьшению выраженности кристаллурии [42, 155, 190].

Таким образом, купирование микробно-воспалительного процесса в почечной ткани требует использования определённого спектра антибактериальных препаратов. Изучение их эффективности – важная задача современной медицины.

1.4.2. Санаторно-курортное лечение пиелонефрита и кристаллурии

Важной составляющей немедикаментозного лечения больных с инфекцией мочевой системы является санаторно-курортное лечение с использованием питьевых минеральных вод.

Несмотря на достигнутые успехи фарминдустрии, проблема повышения эффективности терапии микробно-воспалительных заболеваний МВС остаётся актуальной. Современные антибиотики подавляют действие инфекционных агентов, однако отрицательно воздействуют на функциональное состояние почек, в результате чего удлиняются сроки терапии пиелонефрита и возрастает риск рецидива ИМС. Важным фактором в терапии заболеваний почек являются природные минеральные воды, которые «вымывают» бактериальные частицы и продукты их жизнедеятельности.

Питьевые минеральные воды в настоящее время являются основным природным лечебным фактором комплексного лечения и профилактики рецидивов больных мочевыми диатезами, пиелонефритами и мочекаменной болезнью.

Лечебный эффект питьевой минеральной воды находится в прямой зависимости от диеты, поэтому обязательным условием при приёме минеральной воды является назначение рациональной диетотерапии.

Минеральные воды детям назначают обычно с 4 лет, из расчёта 3-5 мл/кг массы на приём и не более 200 мл на разовый приём. Курс терапии 21 день, 2-3 раза в год [82, 123, 124, 150].

Питьевое лечение минеральными водами при заболеваниях органов мочевой системы назначают с целью усиления диуреза, уменьшения болевого синдрома, облегчения отхождения камней из мочеточников [56, 275].

Известно, что мало- (1-5 г/л) и среднеминерализованные воды (5-15 г/л) способствуют ощелачиванию мочи, снижают риск кристаллообразования, улучшают клиренс креатинина и мочевины, обладают диуретическим, противовоспалительным эффектом, антиоксидантными свойствами и не вызывают эффекта привыкания [55, 159, 171].

Исследования, проведённые И.П. Корюкиной и соавт. (2005), и Н.А. Зарубиной (2005), показали эффективность гидрокарбонатно-хлоридно-натриевой минеральной воды «Обуховская» (курс терапии 20 дней) в комплексном лечении хронического пиелонефрита в период неполной ремиссии. В результате терапии купировался абдоминальный синдром, улучшились лабораторные показатели крови и мочи.

По данным Г.В. Лебедевой (2010) и А.И. Неймарка (2009), применение гидрокарбонатно-магниево-кальциевой минеральной воды «Серебряный ключ» у детей с хроническим пиелонефритом и кристаллурией оказывает положительное влияние на динамику клинических симптомов, улучшает функцию почек и снижает уровень кристаллурии.

Достаточно широко изучена эффективность сульфатно-кальциево-магниево-натриевой воды «Нафтуса» при инфекции мочевой системы и кристаллуриях. Учёными доказано, что минеральная вода обладает мочегонным, спазмолитическим, противовоспалительным действием, уменьшает выраженность кристаллурии при мочекислых диатезах [13, 39].

Проведены исследования по использованию минеральной воды «Donat Mg» (Словения) при оксалатной нефропатии, тубулоинтерстициальном нефрите. В

минеральной воде ионы магния находятся в ионном электрически активном состоянии, быстро усваиваются и нормализуют работу органов и систем. После 3-х недельного курса отмечено снижение экскреции оксалатов, кальция, мочевой кислоты, а также тенденция к увеличению магния в сыворотке крови [76,78, 81, 117].

Таким образом, сокращение продолжительности курсов антибактериальной терапии, удлинение сроков ремиссии, коррекция метаболических нарушений, лежащих в основе воспалительного процесса, является актуальной проблемой педиатрии и детской нефрологии.

1.4.3. Характеристика минеральной воды «Ключи»

Пермский край занимает в списке российских курортов одно из ведущих мест. На территории Пермского края функционируют два широко известных курорта «Ключи» и «Усть-Качка».

Интерес к источнику ключевских вод появился ещё в Петровскую эпоху, когда во всех регионах Российской империи начались поиски целебных минеральных вод по примеру западных европейских стран. О ключевской воде писал сподвижник Петра I на Пермской земле Василий Татищев.

Санаторий «Ключи» является одним из известных курортов Пермского края, как лечебное учреждение он функционирует с 1826 года. Ведущим лечебным фактором санатория является гидроминеральная база. Курорт «Ключи» на сегодняшний день, является одним из популярных и современных курортов. Отдалённость от промышленного мегаполиса позволяет сохранить уникальные свойства минеральной воды «Ключи».

Современные тенденции водолечения основываются на более обширных знаниях относительно состава воды, научного подхода к изучению её эффективности в клинике и эксперименте.

Лечебно-столовая минеральная вода «Ключи» относится к сульфатно-магниево-кальциевой группе, имеет малую степень минерализации (2,4 г/дм³), рН-7,3. Содержание катионов магния – 100-200 мг/дм³, кальция – 400-650 мг/дм³, натрий+калий – 500 мг/дм³; анионный состав: гидрокарбонат – 300-400 мг/дм³, хлориды – 100-500 мг/дм³; сульфат-ионы – 1300-200 мг/дм³.

Согласно ГОСТу 13273-88 «Воды минеральные питьевые лечебные и лечебно-столовые», минеральная вода «Ключи» по составу катионов относится к смоленскому типу сульфатных минеральных вод с минерализацией от 1 до 5 г/дм³ [8], в ней содержатся вещества, которые всасываясь в желудочно-кишечном тракте, оказывают диуретический и спазмолитический эффект за счёт улучшения кровоснабжения почек, стимулируют сократительную функцию верхних мочевыводящих путей, предотвращая кристаллизацию и осаждение кристаллов солей.

В минеральной воде «Ключи» содержатся ионы Mg^{2+} , которые участвуют в метаболизме многих ферментов, улучшают микроциркуляцию, препятствуют кристалло- и камнеобразованию, снижают риск реализации токсического действия тяжёлых металлов [97, 118, 207, 235, 239].

Ионы кальция оказывают десенсибилизирующее действие, обладают противовоспалительным эффектом за счёт вяжущего и уплотняющего действия на клеточную оболочку, снижают склонность к кровотечениям. Это крайне важно в терапии пиелонефрита. Ca^{2+} повышает растворимость мочевой кислоты в моче, чем объясняется эффективность лечения мочекишечного диатеза. Натрий играет важную роль в регуляции водного обмена, в определённой мере влияет на осмотическое давление в тканях [117].

Ионы калия оказывают стимулирующее влияние на гладкую мускулатуру мочевых путей, усиливая их моторную функцию, улучшают уродинамику, что способствует продвижению мочевого песка и мелких конкрементов и удалению их вместе с мочой [38].

Гидрокарбонат (HCO_3^-) повышает интенсивность окислительно-восстановительных процессов, способствует ощелачиванию мочи, растворению слизи и лейкоцитов, которые скапливаются в мочевыводящих путях [187].

Достаточно глубоко изучена эффективность лечебно-столовой минеральной воды «Ключи» у детей с патологией желудочно-кишечного тракта [3, 186], у пациентов с приобретённой патологией челюстно-лицевой области в восстановительном периоде в качестве орошения и полосканий [15].

Результаты исследования, проведённые В.Г. Тудаковой и соавт. (2013), показали эффективность лечебно-столовой воды «Ключи» при хроническом холецистите. Приём минеральной воды «Ключи» оказывает положительное действие на моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, уменьшает гипертонус сфинктеров желчевыводящей системы.

Работ по изучению эффективности минеральной воды «Ключи» при патологии мочевыделительной системы не проводилось. Работ по использованию слабоминерализованной сульфатно-магниево-кальциевой минеральной воды в активную фазу пиелонефрита мы не встретили.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа состояла из четырёх этапов.

На первом этапе исследования методом сплошной выборки проведен анализ 5000 историй развития детей (учётная форма № 112-у) в возрасте от 1 года до 15 лет с целью изучения распространённости, структуры, факторов риска кристаллурий у детей, проживающих в 5 районах города Перми:

- Мотовилихинский район, ГДКП № 4 (n=1000)
- Свердловский район, ГДКП № 1 (n=1000)
- Ленинский район, ГДКП № 2 (n=1000)
- Кировский район, ГДКП № 3 (n=1000)
- Индустриальный район, ГДКП № 5 (n=1000)

Критерием включения детей в исследование было наличие не эпизодической, а стойкой кристаллурии в анализах мочи в течение последних 1-3 лет (3 и более анализов мочи на «+++» и более), критерием исключения – отсутствие или наличие кристаллурии на «+» и «++» и единичные эпизоды выраженной кристаллурии. Проанализированы сведения по анамнезу, развитию и заболеваемости детей.

На втором этапе работы проводилось клинико-лабораторное обследование и лечение 130 пациентов с обострением хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии в 2011-2013гг в МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина города Перми (главный врач Д.А. Бондарь; зав. городским нефрологическим отделением – к.м.н. Л.А. Кичигина). Программа обследования включала: общеклинические анализы крови и мочи (зав. лабораторией МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина – Н.А. Скоблина), биохимические исследования сыворотки крови и мочи (зав. биохимическим отделом лаборатории ЦНИЛ «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» – д.б.н., проф.

В.М. Аксёнова), поляризационно-оптические исследования мочи (зав. кафедрой медицинской и биологической физики «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» – доктор физико-математических наук, проф. Г.Е. Кирко).

Критериями включения пациентов в исследование на этом этапе работы являлись обострение хронического пиелонефрита, наличие 1-2х эпизодов обострения пиелонефрита в год, а также наличие как при поступлении в стационар, так и в анамнезе стойкой кристаллурии (3 и более анализа мочи с кристаллурией на «+++» и более), возраст детей от 4 до 14 лет.

Критериями исключения были пиелонефрит с кристаллурией в стадии ремиссии, обструктивные уropатии, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, возраст пациентов менее четырёх и старше 14 лет.

Родителями всех обследованных детей было подписано информационное согласие на госпитализацию, анализ медицинской документации и полное клинико-лабораторное обследование в условиях МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина города Перми.

Все исследования проведены в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (рекомендациями для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях), пересмотренной на 48-й Генеральной Ассамблее, Сомерсет Уэст, ЮАР, октябрь 1996., с дополнениями от 2000., Основами Законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан», Приказом МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации», Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика», 2005г.».

Дизайн исследования представлен на рисунке 4.



Рис. 4. Дизайн исследования

Диагноз пиелонефрит формулировался согласно классификации, предложенной на Всесоюзном симпозиуме «Хронический пиелонефрит у детей» (Москва, 1980) с учётом Международной классификации болезней (МКБ) десятого пересмотра (Женева, 1995). Пациентам проведено полное клинико-лабораторное обследование. Критериями активности пиелонефрита считали объективные данные и показатели клинического анализа крови и мочи [67, 103].

Средний возраст детей составил $8,12 \pm 3,63$ лет, из них: 41 (42,7%) мальчиков и 55 (57,3%) девочек.

Первое объективное, клинико-лабораторное и бактериологическое обследование проводилось сразу при поступлении до назначения антибактериальной терапии. Пациентам с первого дня поступления в стационар была назначена диета № 5 и обильный питьевой режим, сразу после забора анализов назначалась эмпирическая антибиотикотерапия в зависимости от степени активности пиелонефрита.

При I степени активности пиелонефрита назначали парентерально амикацин, II-III степени активности – цефоперазон, затем парентерально цефиксим или амоксициллин/клавулановая кислота. При отсутствии клинического эффекта от назначенного антибиотика через 48 часов от начала лечения проводили коррекцию терапии со сменой препарата с учётом результатов бактериологического посева и определения чувствительности к антибиотикам. Таким образом, дети получали «ступенчатую антибиотикотерапию», общий курс которой составлял при I степени активности 10 дней, при II-III степени – 12 дней.

После окончания антибиотикотерапии с $10,85 \pm 0,75$ дня пациенты обеих групп были переведены на пероральный приём фурагина, средний курс которого в стационаре составил $4,99 \pm 0,75$ дней, затем лечение продолжалось амбулаторно.

Методом случайного выбора, т.е. по очередности поступления в стационар было сформировано 3 группы:

I-я группа – 46 больных, получивших после окончания антибиотикотерапии нитрофуран фуразидин (фурагин) из расчёта 6 мг/кг массы тела в сутки, в 3 приёма, курс 14 дней. Дети этой группы с третьего дня пребывания в стационаре получали лечебно-столовую минеральную воду «Ключи» из расчёта 5 мл/кг массы тела на приём, за 30 мин до еды, комнатной температуры, курс 3 недели. Минеральная вода назначалась 3 раза в день: перед завтраком, обедом и ужином.

Лечебно-столовая минеральная вода «Ключи» соответствует требованиям нормативных документов (ГОСТ Р 51074-2003, pp.3.4, п.4.18.6; СанПиН 2.3.2.1078-01, Приложение 1, п.1.8.2). Имеется сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ41.В06158 (приложение 1).

II-я группа – 25 пациентов, после антибиотиков получали фуразидин калия (фурамаг) из расчёта 6 мг/кг массы тела в сутки, в 2 приёма, курс 14 дней.

III-я группа (сравнения) – 25 детей, после антибиотиков получали фуразидин (фурагин) из расчёта 6 мг/кг массы тела в сутки, в 3 приёма, курс 14 дней.

Группы сопоставимы по полу, возрасту, степени активности пиелонефрита. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила в среднем $15,77 \pm 0,75$ дней.

На третьем этапе исследования проведена сравнительная оценка эффективности терапии обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, в зависимости от проводимой терапии.

После выписки родители 64 пациентов дали согласие на дальнейшее наблюдение в течение месяца, 48 из них – на последующее наблюдение в течение 6 месяцев.

На четвёртом этапе дети обследованы в катамнезе через 6 месяцев после окончания лечения.

2.2. Методы исследования

Клиническое обследование проведено 96 пациентам. Изучен анамнез, медицинская документация (история развития, история болезни), полное клинико-лабораторное обследование сразу при поступлении в стационар, в динамике заболевания и в катамнезе. Объем исследований представлен в таблице 1.

Направления, методы и объём проведённых исследований

| № | Направление исследования | Методы исследования | Объём (ед. инф.) |
|---|-------------------------------|---|------------------|
| 1 | Эпидемиологическое | История развития ребёнка (форма 112 - у) | 5000 |
| 2 | Описательное | История болезни Амбулаторные карты | 130 130 |
| 3 | Клиническое обследование | Общий педиатрический осмотр пациента | 256 |
| 4 | Лабораторное исследование | - Гемограмма | 192 |
| | | - Биохимическое исследование сыворотки крови (общ. кальций, неорг. фосфор, магний, мочевиная кислота, креатинин, мочевиная) | 160 |
| | | - Расчёт скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца | 96 |
| | | - Общий анализ мочи | 352 |
| | | - Уроцитограмма мочи | 96 |
| | | - Поляризационная микроскопия мочи | 72 |
| | | - Проба Нечипоренко с фазово-контрастной микроскопией эритроцитов | 82 |
| | | - Проба Зимницкого | 96 |
| - Бактериологическое исследование мочи | 96 | | |
| - Суточная салурия (кальций, мочевиная кислота, оксалаты, магний, фосфор) | 96 | | |
| - Определение: U Ca/ Cr ; U Mg / Cr; U Мочев.к / Cr коэффициента | 140 | | |
| 5 | Инструментальное исследование | УЗИ МВС | 96 |
| | | Микционная цистоуретрография | 64 |
| | | Экскреторная урография | 71 |

Лабораторные и инструментальные методы исследования включали:

1. Общий анализ крови: показатели периферической крови с подсчётом эритроцитов ($\times 10^{12}/л$), гемоглобина (г/л), лейкоцитов ($\times 10^9/л$), определение лейкоформулы капиллярной крови (%), скорости оседания эритроцитов (мм/ч).

Гемограмма периферической крови оценивалась на цифровом фотоэлектродиметре AP-101 (№103160, Япония).

2. Исследование в сыворотке крови:

- мочевины – энзиматический колориметрический тест («HUMAN» Германия);

- мочевой кислоты – набор реагентов для ферментативного определения мочевой кислоты в сыворотке крови «Вектор-Бест» на колориметре фотоэлектрическом концентрационном (КФК-2-УХЛ4.2);

- кальция – набор реагентов для фотометрического определения кальция в сыворотке крови «Вектор-Бест» (г. Новосибирск);

- магния – набор реактивов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) для колориметрического определения магния в сыворотке крови (КФК-2-УХЛ4.2).

- креатинина – метод Яффе с депротенинизацией, использование реактивов «Ольвекс диагностикум» на колориметре фотоэлектрическом концентрационном (КФК-2-УХЛ4.2).

Нормы показателей сыворотки крови приведены в таблице 2 [96, 109].

Таблица 2

Нормативы биохимических показателей сыворотки крови

| Показатель | Норма | Единицы измерения |
|-----------------|-----------|-------------------|
| Кальций | 2,20-2,75 | ммоль/л |
| Фосфор | 1,2-1,7 | ммоль/л |
| Магний | 0,66-1,07 | ммоль/л |
| Мочевая кислота | 120-320 | мкмоль/л |
| Креатинин | 44-88 | мкмоль/л |
| Мочевина | 2,8-7,0 | ммоль/л |

3 Расчёт скорости клубочковой фильтрации проведён по формуле Шварца .

4. Общий анализ мочи: исследование относительной плотности мочи, рН, белка, подсчёт форменных элементов (лейкоцитов и эритроцитов в поле зрения), морфология лейкоцитов (%), выявление бактерий (++++), количества и структуры солей (в крестах).

5. Бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам.

Согласно приказа Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», материал (мочу) для бактериологического исследования брали до начала антибактериальной терапии. Для получения проб мочи использовали метод произвольного мочеиспускания (средняя порция мочи), взятой в количестве 3-5 мл в стерильную посуду (стерильный контейнер с крышкой) после туалета наружных половых органов. Посев мочи осуществлялся не позднее 2 часов после сбора на специальные питательные среды с обязательным определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

Оценки степени бактериурии проведены по следующим критериям:

- 1 степень бактериурии – $\leq 10^3$ КОЕ/мл мочи: отсутствие воспалительного процесса;
- 2 степень бактериурии – 10^4 КОЕ/мл мочи: сомнительный результат, свидетельствует о «вероятном отсутствии» инфекции мочевого тракта;
- 3 степень бактериурии – $\geq 10^5$ КОЕ/мл мочи: наличие инфекционно-воспалительного процесса.

Диагностической считается степень бактериурии 10^5 КОЕ/мл мочи. При высевах *Proteus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* диагностическим считается высев $\leq 10^4$ колониеобразующих единиц в 1 мл мочи [28, 193, 286]. Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам осуществлялось диско-диффузионным методом [160].

6. Поляризационно-оптическое исследование мочи.

Для кристаллооптического исследования мочи готовили препараты методом клиновидной дегидратации («выветренных налётов солей»). Данный метод

предложен С.Н. Шатохиной (1995). Моча из утренней порции перемешивалась, затем капля из средней части пробирки наносилась на предметное стекло (диаметр капли 5-7мм), предварительно обработанное 98,0% раствором этилового спирта, и высушивалась при комнатной температуре (диапазон 18-25° С) в течение 18-24ч. Сухой остаток (фа́ция или дегидратированная плёнка) исследовался в поляризационном бинокулярном микроскопе «ПОЛАМ – Л – 218» с фотонасадкой, под увеличением – от 2,5 x 10 до 40 x 10 в естественном и поляризованном свете.

Проведён анализ полученных фотографий микрокристаллов по следующим параметрам: яркость, величина, форма.

7. Проба Нечипоренко.

8. Проба Зимницкого с определением суточной протеинурии.

9. Исследование в суточной моче:

- оксалатов – количественное энзиматическое определение оксалатов в моче с использованием реактивов «TRINITY BIOTECH» на фотоэлектроколориметре (КФК-2-УХЛ4.2);

- кальция – набор реактивов для фотометрического определения кальция в моче «Вектор-Бест» (г. Новосибирск);

- фосфатов – набор реактивов «HUMAN» на приборе (КФК-2-УХЛ4.2).

- мочевой кислоты – набор реактивов для ферментативного определения мочевой кислоты в моче «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на колориметре фотоэлектрическом концентрационном (КФК-2-УХЛ4.2);

- магния – набор реактивов «Вектор-Бест» для колориметрического определения магния в моче (КФК-2-УХЛ4.2);

- креатинина – метод Яффе с депротеинизацией, использование реактивов «Ольвекс диагностикум» на колориметре фотоэлектрическом концентрационном (КФК-2-УХЛ4.2);

Нормы показателей суточной экскреции веществ представлены в таблице 3

Нормативы биохимических показателей мочи [62, 69, 132].

| Показатель | Норма | Единицы измерения |
|-----------------|-----------|-------------------|
| Оксалаты | 5,0 | ммоль/24ч |
| Кальций | 0,1 | ммоль/кг/24ч |
| Фосфор | 13,2-27,4 | ммоль/24ч |
| Мочевая кислота | 0,09-0,12 | ммоль/кг/24ч |
| Магний | 3,0-5,0 | ммоль/24ч |
| Креатинин | 4,4-17,7 | ммоль/24ч |

10. Расчёт креатининового коэффициента.

Экскреция креатинина в течение суток постоянна, поэтому можно определить уровень целого ряда экскретируемых с мочой веществ в утренней порции мочи путём пересчёта креатининового коэффициента [119, 254, 264]. Креатининовый коэффициент – определение содержания исследуемого вещества в разовой (утренней) порции мочи по отношению к креатинину, рассчитаны следующие коэффициенты: кальций/креатинин ($U_{Ca/Cr}$); магний/креатинин ($U_{Mg/Cr}$); мочевая кислота/креатинин ($U_{\text{Мочев.к}/Cr}$) [102, 119, 254, 264]. Расчёт по креатининовому коэффициенту проведён с учётом возраста пациента (таб. 4).

Таблица 4

Возрастная экскреция веществ с мочой у здоровых детей по отношению к экскреции креатинина [254]

| Вещество/креатинин ммоль/ммоль | Возраст (года) | | | | |
|--|----------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| | 3-5 | 5-7 | 7-10 | 10-14 | 14-17 |
| Мочевая кислота/креатинин ($U_{\text{Мочев.к}/Cr}$) | 0,40-1,10 | 0,30-0,80 | 0,26-0,56 | 0,20-0,44 | 0,20-0,4 |
| Кальций/креатинин ($U_{Ca/Cr}$) | 0,05-1,1 | 0,04-0,8 | 0,04-0,7 | 0,04-0,6 | 0,04-0,6 |
| Магний/креатинин ($U_{Mg/Cr}$) | 0,3-1,3 | 0,3-1,0 | 0,3-0,9 | 0,2-0,7 | 0,20-0,6 |

11. Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование органов мочевой системы на аппарате Aloka-4000 (Япония) в В-режиме. Согласно

общепринятой методике оценивались размеры, форма, паренхима, чашечно-лоханочная система, подвижность, наличие или отсутствие конкрементов, толщина стенки и осадка в мочевом пузыре, наличие остаточной мочи после микции.

12. Микционная цистоуретрография выполнена с целью оценки анатомо-функционального состояния мочевого пузыря и уретры, выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса и вагинального рефлюкса у девочек, оценки тонуса мочевого пузыря. Перед исследованием ребёнок опорожнял мочевой пузырь. Для рентгенологического исследования в мочевой пузырь вводили стерильный катетер и заполняли его 8,0% раствором урографина ($t^{\circ} +24\dots+30C$) до появления позыва на мочеиспускание. Введение контраста прекращали при появлении позыва на мочеиспускание. Производили два снимка: до микции и в момент мочеиспускания.

13. Экскреторная урография на аппарате РУМ-20 (Россия) проведена с целью уточнения данных ультрасонографической картины, выявления врождённых аномалий развития, признаков поражения чашечно-лоханочной системы, оценки уродинамики и функции почек. Для контрастирования применялся препарат Омнипак (водорастворимый неионный 60,0% раствор, из расчёта 1 мл/кг массы, внутривенно, но не более 50 мл раствора). Выполнен ряд обзорных снимков: брюшной полости, на 5-й, 10-й, 30-й минуте [5, 6, 193, 96].

2.3. Статистическая обработка данных

Результаты статистической обработки проведены с использованием программы BIOSTAT, Statistica for Windows, версия 6 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2010 для Windows 8, на компьютере модели Lenovo H535. Для сравнения и анализа динамики изменений показателей определяли среднюю арифметическую величину и её стандартное отклонение ($M \pm m$). Оценка различий средних абсолютных величин оценивалась с помощью t-критерия

Стьюдента, анализ качественных показателей между группами определялся по критерию χ^2 . Различия расценивались как статистически значимые при $p \leq 0,05$. Анализ зависимостей проведён с помощью корреляционного анализа (r – коэффициент корреляции Спирмена) [29, 94, 147].

Глава 3. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА КРИСТАЛЛУРИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ПЕРМИ

3.1. Распространённость и структура кристаллурий у детей

Изучена распространённость кристаллурии у детей, проживающих в городе Перми.

Методом сплошной выборки проведён анализ историй развития ребёнка (форма № 112-у) 5000 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, проживающих в 5 районах города Перми, по 1000 историй развития в каждом районе.

Выявлено 428 детей с кристаллурией, что составило 8,6%, а в пересчёте на 1000 детского населения – 85,6. По гендерному признаку распределение было следующее: 254 девочки (59,4%) и 174 мальчика (40,6%), $p=0,001$. В возрасте с 1 года до 3 лет – 32 ребёнка (7,6%).

Дебют кристаллурии зарегистрирован в возрасте от 1 года до 10 лет ($2,59 \pm 1,79$ лет). Дебют инфекции мочевой системы у детей с кристаллурией был в возрасте от 1 месяца до 12 лет ($18,67 \pm 5,64$ месяцев).

Достоверно чаще кристаллурия регистрируется у девочек школьного возраста ($p=0,001$). Распределение детей с кристаллурией в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 5.

Распределение детей по возрасту

| Возраст | Мальчики (n=174) | | Девочки (n=254) | |
|---------|---------------------|------------|--------------------|------------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| 1 год | 0 | 0,0 | 3 | 0,7 |
| 2 | 7 | 1,6 | 7 | 1,6 |
| 3 | 8 | 1,9 | 10 | 2,3 |
| 4 | 22 | 5,1 | 23 | 5,4 |
| 5 | 18 | 4,2 | 26 | 6,1 |
| 6 | 16 | 3,7 | 18 | 4,2 |
| 7 | 26 | 6,1 | 33 | 7,7 |
| 8 | 16 | 3,7 | 23 | 5,4 |
| 9 | 12 | 2,8 | 20 | 4,7 |
| 10 | 12 | 2,8 | 21 | 4,9 |
| 11 | 8 | 1,9 | 17 | 4,0 |
| 12 | 10 | 2,3 | 18 | 4,2 |
| 13 | 8 | 1,9 | 12 | 2,8 |
| 14 | 6 | 1,4 | 10 | 2,3 |
| 15 | 5 | 1,2 | 13 | 3,0 |

Распространённость по районам г. Перми было следующей: в Кировском районе 102 на 1000, Индустриальном – 100, Свердловском – 85, Мотовилихинском – 81, Ленинском – 60.

При сравнении распространённости кристаллурии по районам г. Перми выявлено, что чаще кристаллурии встречаются у детей, проживающих в Индустриальном и Кировском районах, являющихся экологически неблагополучными, реже кристаллурии встречаются в Свердловском, Мотовилихинском и Ленинском районах, причём в Ленинском районе кристаллурия встречается достоверно реже, чем в остальных районах Перми ($p < 0,05$). Можно предположить, что относительно низкая распространённость кристаллурии в Ленинском районе обусловлена более высоким социальным уровнем жителей района, использованием альтернативных и современных источников питьевой воды (фильтры для очистки воды, бутилированная вода), а также различием районов по степени антропогенной нагрузки [192]. В частности

известно, что расфасованная питьевая вода высшей категории соответствует санитарно-гигиеническим требованиям и помимо стандартной очистки и уменьшения жёсткости проходит кондиционирование, т.е. дозирование определёнными солями (кальций, фтор, йод), что является благоприятным критерием безопасности, физиологической полноценности по макро- и микроэлементам [19, 23, 138].

Установлено, что распространённость кристаллурии в Перми меньше, чем в других городах России. Так, в регионе с цементной промышленностью (г. Вольск) распространённость кристаллурии составляет 290,9 на 1000 детской популяции [91], в Тюмени – 157,0 [144].

При анализе структуры кристаллурии у детей выявлено, что преобладает оксалурия, на долю которой приходится 63,3%. Структура кристаллурии у детей, проживающих в городе Перми, представлена на рисунке 5.

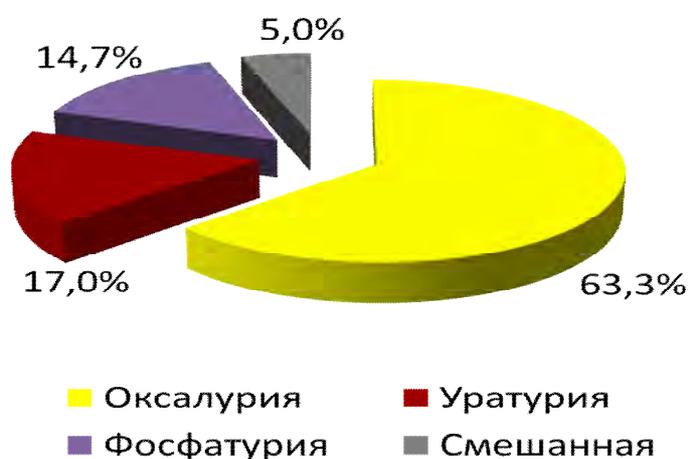


Рис. 5. Структура кристаллурии у детей в городе Перми

Полученные данные по структуре кристаллурии у детей, проживающих в городе Перми, практически совпадают с результатами исследований, проведённых в относительно благополучных регионах России: г. Екатеринбург, г. Москва, г. Барнаул (табл. 6). По данным украинских авторов в г. Одессе в

структуре кристаллурии на оксалурию приходится 70,0%, уратурию – 15,0%, фосфатурию – 15,0% [61].

Структура кристаллурии у детей по некоторым регионам России представлена в таблице 6.

Таблица 6

Структура кристаллурии у детей в регионах России, %

| Кристаллурия | Хрущёва Н.А, Сафронова Л.Е (2001) г. Екатеринбург | Малкоч А.В, Гаврилова В.А (2006) г. Москва | Хасанова Ю.Л, Ковярова Е.Б (2012) г. Барнаул | Аверьянова Н.И, Балуева Л.Г (2013) г. Пермь |
|--------------|--|---|---|--|
| Оксалурия | 68,0 | 85,0 | 67,0 | 63,3 |
| Уратурия | 8,0 | 5,0 | 17,0 | 17,0 |
| Фосфатурия | 8,0 | 5,0 | 16,0 | 14,7 |
| Смешанная | 16,0 | 5,0 | - | 5,0 |

Статистически значимых различий распространённости кристаллурии в зависимости от возраста не выявлено. Прослеживается чёткая тенденция к уменьшению с возрастом детей с оксалатной и фосфатной кристаллурией и рост детей с уратной кристаллурией (рис. 6), что можно объяснить нарушением пищевого поведения, связанным с сухоедением, употреблением газированных напитков, предпочтением продукции «fast-food», что в свою очередь повышает риск развития метаболических нарушений.

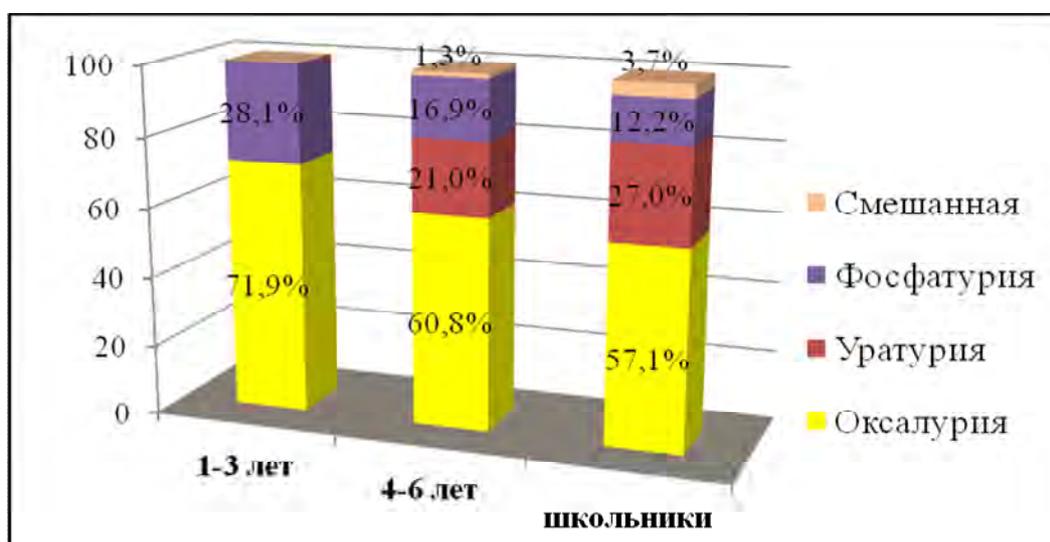


Рис. 6. Возрастная структура кристаллурии у детей города Перми (%)

Сравнительный анализ структуры кристаллурии у детей, в зависимости от района проживания не выявил достоверных различий (табл. 7).

Таблица 7

Структура кристаллурии на 1000 детей по районам г. Перми, %

| Кристаллурия | г. Пермь n=428 | Ленинск. район n=60 | Мотовил. район n=81 | Сведл. район n=85 | Индустр. район n=100 | Кировск. район n=102 |
|--------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Оксалурия | 63,3 | 61,7* | 64,2* | 62,4* | 65,0* | 62,7* |
| Уратурия | 17,0 | 18,3* | 12,3* | 20,0* | 16,0* | 18,6* |
| Фосфатурия | 14,7 | 13,3* | 17,3* | 14,1* | 14,1* | 13,8* |
| Смешанная | 5,0 | 6,7* | 6,2* | 3,5* | 4,0* | 4,9* |

* $p > 0,05$ – отсутствие достоверных различий между показателями

Таким образом, распространённость кристаллурии в г. Перми составила 85,6:1000 детей. ИМС дебютирует раньше, чем появляется стойкая кристаллурия. Наибольшее число детей с кристаллурией выявлено в экологически неблагополучных районах (Кировский и Индустриальный районы). В структуре кристаллурии преобладает оксалурия (63,3%). Прослеживается чёткая тенденция к увеличению доли уратной кристаллурии у детей школьного возраста.

3.2. Факторы риска формирования кристаллурий

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза детей с кристаллурией выявил, что у 87,8% матерей было неблагополучное течение беременности. Наибольшее число детей, имеющих неблагоприятный анамнез, проживает в районах с повышенной антропогенной нагрузкой – Индустриальном (90,0%) и Кировском (82,3%) районах, в этих же районах регистрируется наибольшая частота кристаллурий.

У 62,0% обследованных детей был отягощён наследственный анамнез, в том числе по заболеваниям органов мочевой системы у 33,8%

(преимущественно по материнской линии), по заболеваниям органов сердечно-сосудистой системы – у 39,1%, желудочно-кишечного тракта – у 20,3%, патологии органов зрения – у 19,5%. Неблагоприятный анамнез по мочекаменной болезни был у 14,7% детей, желчекаменной болезни – у 7,1%, сахарному диабету – у 2,2%, ожирению – у 5,3%.

Проведён анализ распространённости структуры кристаллурии в зависимости от массы тела ребёнка. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 73,1% детей родились с массой тела от 3000 до 4000г. Массу тела при рождении менее 3000г имели 17,3% детей, более 4000г – 9,6% детей, что не отличается от показателей в популяции. Выявлено, что среди больных с уратной кристаллурией достоверно больше детей с массой тела при рождении 4000г и более чем у детей, имеющих массу тела 3000-4000г (табл.8).

Таблица 8

Частота кристаллурии в зависимости от массы тела при рождении

| Кристаллурия | частота признака, % | | | |
|--------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| | 3000-4000г (n=313) | меньше 2500г (n=22) | 2500-3000г (n=52) | более 4000г (n=41) |
| Оксалурия | 74,1 | 50,0 | 77,0 | 49,0 |
| Уратурия | 18,5 | 27,3 | 15,3 | 44,0* |
| Фосфатурия | 3,9 | 13,6 | 7,7 | 7,0 |
| Смешанная | 3,5 | 9,1 | - | - |

* $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями

Анализ частоты кристаллурии в зависимости от вида вскармливания показывал, что с рождения 39,3% детей с кристаллурией находились на искусственном вскармливании, 13,5% – на смешанном и только 47,2% – на естественном, в то время, как известно, что в городе Перми число детей, находящихся на естественном вскармливании, составляет 65,0-75,0% [7].

Аналогичные данные получили в своих исследованиях Т.А Ларина и соавт. (2007), Е.В. Черепановой и Н.К. Дзеранов (2009), и Г.В. Фоминых (2006). Следовательно, можно считать, что искусственное вскармливание с рождения предрасполагает к формированию кристаллурии.

Встречаемость кристаллурии в зависимости от характера вскармливания показал, что для детей, находящихся на искусственном вскармливании, характерна уратная кристаллурия, выявленная у 25,0% детей, в то время как у детей, находившихся на естественном вскармливании, уратная кристаллурия наблюдалась у 17,2% детей ($p=0,035$). Других статистически значимых различий в зависимости от вида вскармливания не выявлено (рис. 7).

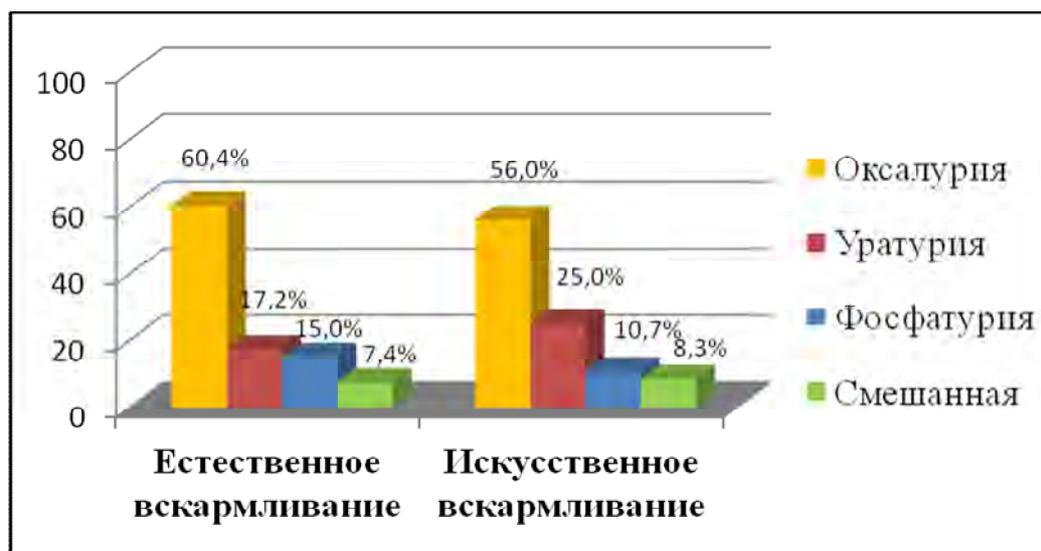


Рис. 7. Структура кристаллурии у детей в зависимости от вида вскармливания (%)

Анализ заболеваемости детей с кристаллурией показал, что из 428 детей только 25 (5,8%) детей имеют первую группу здоровья, у 94,2% детей выявлена соматическая патология.

Заболевания мочевой системы выявлены у 79,7% детей, пищеварительного тракта – у 23,4%, сердечно-сосудистой системы – у 35,7%, опорно-двигательного аппарата – у 28,5%, ожирение – у 8,2%.

То есть в структуре соматической патологии детей с кристаллурией значительно преобладают заболевания органов мочевой системы (табл. 9), ведущей патологией при этом является инфекции мочевой системы (49,3%), что свидетельствует о наличии этиопатогенетической связи ИМС с кристаллурией.

Соматическая патология у детей с кристаллурией

| Заболевания | число больных | |
|---|---------------|------|
| | Абс. число | % |
| Заболевания органов мочевыделительной системы | | |
| ИМВС (пиелонефрит, цистит) | 211 | 49,3 |
| Гломерулонефрит | 2 | 0,5 |
| Пузырно-мочеточниковый рефлюкс | 2 | 0,5 |
| Каликопиелозэктазия | 75 | 18,6 |
| Гидронефроз | 2 | 0,5 |
| Удвоение ЧЛС | 5 | 1,2 |
| Синдром Фрейли | 5 | 1,2 |
| Дистопия почек | 3 | 0,7 |
| НДМП | 13 | 3,2 |
| Энурез | 10 | 2,5 |
| Изолированная микрогематурия | 6 | 1,4 |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта | | |
| Хронический гастродуоденит | 39 | 9,6 |
| Функциональная диспепсия | 16 | 3,9 |
| ДЖВП | 16 | 3,9 |
| Запоры | 4 | 0,9 |
| Дисбактериоз кишечника | 12 | 2,9 |
| Гельминтозы | 9 | 2,1 |
| Заболевания эндокринной системы, нарушение обмена веществ | | |
| Эндемический зоб | 4 | 0,9 |
| Ожирение (I и II степени) | 35 | 8,2 |
| Недостаточность питания | 4 | 0,9 |
| Заболевания сердечнососудистой системы | | |
| СВД | 37 | 9,2 |
| Пролапс митрального клапана | 5 | 1,2 |
| МАРС | 102 | 25,3 |
| Заболевания органов дыхания | | |
| Хронический тонзиллит | 6 | 1,4 |
| Аденоид | 53 | 13,1 |
| Бронхиальная астма | 11 | 2,7 |
| Заболевание опорно-двигательного аппарата | | |
| Нарушение осанки | 77 | 19,1 |
| Плоскостопие | 38 | 9,4 |
| Сколиотическая деформация позвоночника | 9 | 2,1 |

Признаки недифференцированной соединительнотканной дисплазии выявлены у 80,6% детей с кристаллурией (61,4% девочек и 38,6% мальчиков, $p > 0,05$), из них у 22,2% – со стороны органов мочевой системы

(калик/пиелоектазии, аномалии чашечно-лоханочной системы), у 25,0% – со стороны сердечно-сосудистой системы (трабекула в полости левого желудочка, пролапс митрального клапана), у 30,6% – опорно-двигательного аппарата (плоскостопие, нарушение осанки, сколиотическая деформация позвоночника), у 3,7% детей выявлена патология рефракции.

В 2001 году Н.А. Хрущёва и Л.Е. Сафронова выявили признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у 44,0% детей с кристаллурией, а в исследовании, проведённом О.А. Игнатовой и соавт. в 2003 году, они выявлены у 73,0% детей.

Заболевания желудочно-кишечного тракта имеют 23,5% детей с кристаллурией (54,2% мальчиков и 45,8% девочек, $p > 0,05$). В работе Г.И. Выходцевой и соавт. (2006) отмечено, что кристаллурия регистрируется у 21,4% детей на фоне патологии пищеварительного тракта, а по данным Е.В. Поповой и С.М. Удзиевой (2013) – у 30,0%.

Структура кристаллурии у обследованных детей на фоне основной патологии представлена на рисунке 8.

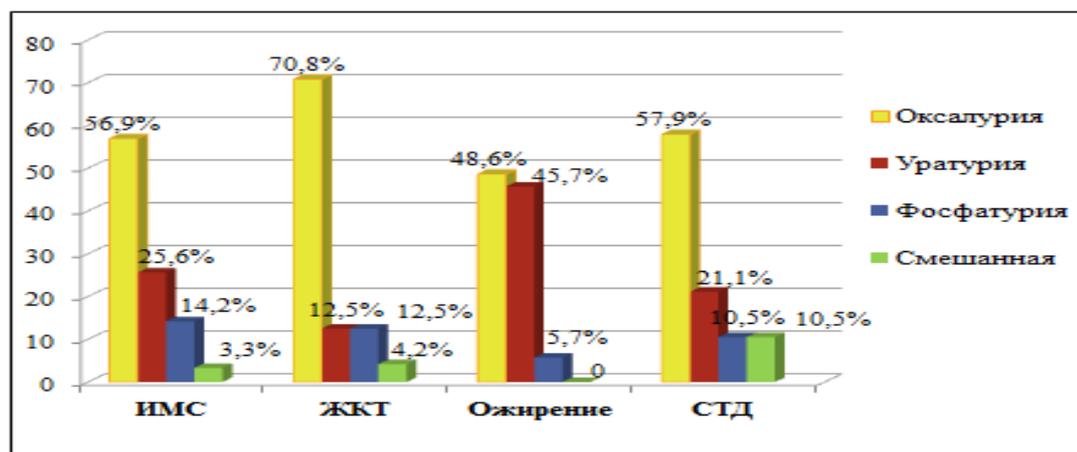


Рис. 8. Структура кристаллурии у детей на фоне основной соматической патологии (%)

Анализ характера кристаллурии в зависимости и от наличия у ребёнка соматической патологии показал, что у детей с ожирением достоверно чаще регистрируется уратурия ($p=0,01$), а с заболеваниями ЖКТ – оксалурия

($p=0,035$), что подтверждают исследования, опубликованные Г.И. Выходцевой (2006) и В. Hess (2003).

Резюме: распространённость кристаллурии у детей, проживающих в городе Перми, составляет 85,6:1000. Кристаллурия чаще регистрируется у детей школьного возраста, при этом достоверно чаще у девочек (65,3%).

Наиболее высокая распространённость кристаллурии выявляется в двух экологически неблагополучных районах Перми (Кировском и Индустриальном).

В структуре кристаллурии преобладает оксалурия, на долю которой приходится 63,3%, далее следуют уратурия – 17,0%, фосфатурия – 14,7% и смешанная кристаллурия – 5,0%.

Риск кристаллурии повышают: отягощённый акушерско-гинекологический анамнез матери; неблагоприятная наследственность; масса тела при рождении более 4000г; раннее искусственное вскармливание; наличие соматической патологии у детей, прежде всего инфекций мочевой системы, заболеваний желудочно-кишечного тракта и ожирения, а также наличие признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазии. Риск уратной кристаллурии выше у детей с инфекцией мочевой системы и ожирением, оксалатной – у детей с заболеваниями пищеварительного тракта.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ НА ФОНЕ КРИСТАЛЛУРИИ

Обследовано 130 детей с обострением хронического пиелонефрита.

Основную группу составили 96 пациентов с обострением хронического пиелонефрита, протекающим на фоне кристаллурии (3 и более анализа мочи с кристаллурией на «+++» и более). Средний возраст детей $8,12 \pm 3,63$ лет (от 4 до 14 лет). Распределение по полу: девочек – 55 (57,3%), мальчиков – 41 (42,7%). Дебют инфекции мочевой системы был в возрасте $15,07 \pm 5,94$ месяцев, диагноз хронический пиелонефрит поставлен в возрасте $5,76 \pm 3,07$ лет. Дебют кристаллурии зарегистрирован в возрасте от 1 года до 8 лет ($4,73 \pm 2,63$ года), средняя длительность кристаллурии – $4,50 \pm 2,40$ года.

Группу сравнения составили 34 пациента с обострением хронического пиелонефрита, у которых при поступлении и в катамнезе не было выраженной кристаллурии. Средний возраст больных этой группы составил $8,53 \pm 3,02$ лет (от 4 до 14 лет). Дебют инфекции мочевой системы в возрасте $18,36 \pm 13,13$ месяцев, диагноз хронический пиелонефрит поставлен в возрасте $5,53 \pm 3,35$ лет.

Группы сопоставимы по полу, возрасту, длительности и степени тяжести заболевания.

Все пациенты поступили в стационар в активной стадии воспалительного процесса. Оценка степени активности проведена по совокупности клинических данных и лабораторных показателей (общий анализ крови и мочи) [67, 103].

Основным проявлением заболевания у детей был интоксикационный синдром, который диагностирован у 100,0% больных основной группы и у 82,3% группы сравнения ($p < 0,05$). На втором месте – болевой синдром (у 55,2% детей основной группы и у 50,0% группы сравнения, $p > 0,05$), который проявлялся болями в поясничной области и животе. На третьем месте – дизурический синдром в виде учащенных и болезненных мочеиспусканий (у 37,5% больных основной группы и у 29,4% группы сравнения, $p > 0,05$).

Анализ анамнестических данных показал, что акушерско-гинекологический анамнез был отягощён у матерей 93,7% больных основной группы и у 82,3% группы сравнения, $p=0,104$ (табл. 10).

Таблица 10

Особенности течения беременности матерей обследованных детей, %

| Патология беременности | Основная группа, (n=96) Абс (%) | Группа сравнения, n=34, Абс. (%) | P |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------|
| Возрастная первородящая | 16 (16,7) | 4 (11,8) | $>0,05$ |
| Гестоз - I половины беременности | 32 (33,3) | 4 (11,8) | $<0,05$ |
| - II половины беременности | 15 (15,6) | 3 (8,8) | $>0,05$ |
| Угроза невынашивания | 17 (17,7) | 5 (14,7) | $>0,05$ |
| Аборты предшествующие | 16 (16,7) | 3 (8,8) | $>0,05$ |
| Фетоплацентарная недостаточность | 11 (11,4) | 6 (17,6) | $>0,05$ |
| Урогенитальные инфекции | 51 (53,1) | 14 (41,2) | $<0,05$ |
| Анемия беременных | 62 (64,6) | 16 (47,1) | $>0,05$ |
| Острые респираторные инфекции | 30 (31,2) | 9 (26,5) | $>0,05$ |
| Гестационный пиелонефрит | 19 (19,8) | 6 (17,6) | $>0,05$ |
| Нейроциркуляторная дистония | 20 (20,8) | 9 (26,5) | $>0,05$ |
| Оперативные роды | 16 (16,7) | 4 (11,8) | $>0,05$ |

Статистически значимых различий в течение беременности не было, за исключением урогенитальных инфекций – 53,1% в основной группе против 41,2% группы сравнения ($p<0,05$), что может быть предрасполагающим фактором развития инфекции мочевой системы у ребёнка. Среди наиболее частых факторов, осложняющих течение беременности, были: гестозы первой и второй половины беременности: анемия, острые респираторные инфекции (табл. 10). Полученные нами данные о роли неблагоприятного акушерско-гинекологического анамнеза в формировании микробно-воспалительных процессов в органах мочевой системы подтверждаются результатами работ ряда авторов [63, 65, 73, 157, 144, 189].

Отягощённая наследственность по заболеваниям органов мочевой системы у родственников выявлена у 89,5% основной группы и у 47,1% группы

сравнения ($p=0,001$). В основной группе достоверно чаще регистрировалась инфекция мочевой системы и мочекаменная болезнь (рис. 9).

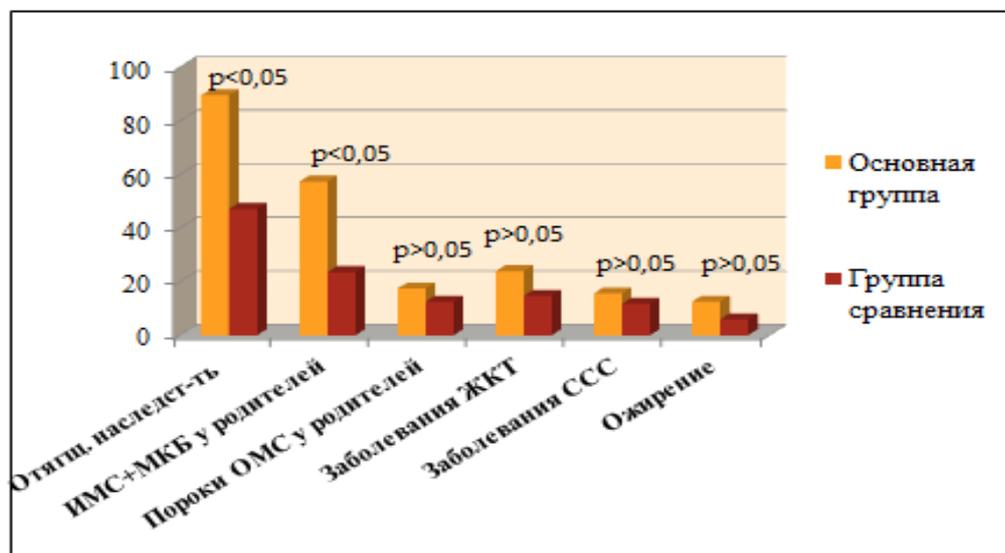


Рис. 9. Структура отягощённой наследственности по заболеваниям органов мочевой системы у обследованных детей (%)

Установлено, что 67,0% детей с пиелонефритом рождены от первой беременности, 13,8% – от второй, 19,2% – от третьей и более.

С низкой массой тела при рождении (меньше 2500г) были 3,1% детей основной группы и 5,9% – группы сравнения ($p > 0,05$); с массой тела более 4000г – 13,5% детей основной группы и 5,9% – группы сравнения ($p > 0,05$). Низкая масса тела при рождении и крупный плод рассматриваются как факторы риска дизметаболических нефропатий [77, 140]. На значимость отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза и наследственности в реализации инфекционно-воспалительного процесса и обменных нарушений в почках указывается в целом ряде работ [21, 51, 216, 280, 294].

Анализ заболеваемости обследованных детей показал, что достоверно чаще встречаются недифференцированные соединительнотканые дисплазии

($p < 0,05$), в том числе малые аномалии развития сердца, калико/пиелоектазии и др. (рис. 10).

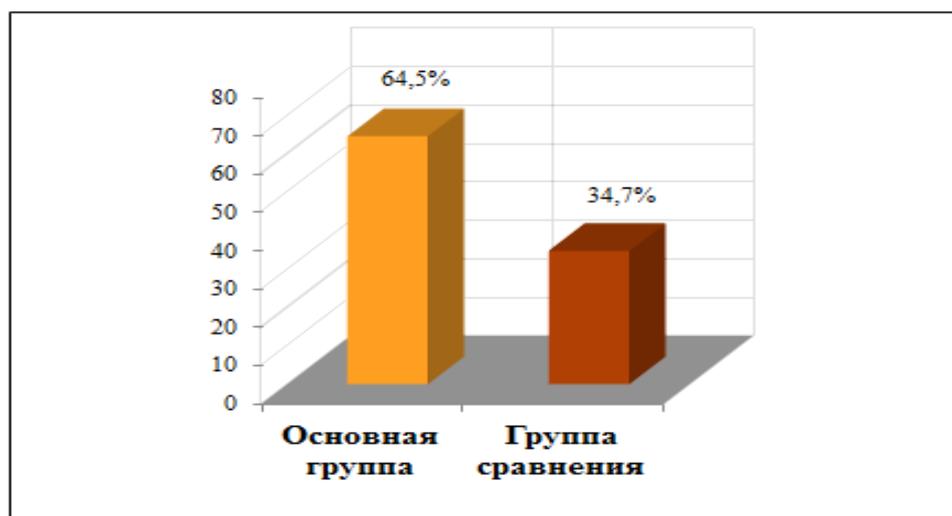


Рис. 10. Частота встречаемости недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей (%)

Малые аномалии развития сердца (трабекулы, хорды) достоверно чаще встречались у 58,3% детей основной группы против 35,3% группы сравнения ($p = 0,035$). По результатам инструментальных исследований малые пороки органов мочевой системы (калико/пиелоектазии, повышенная подвижность почек, синдром Фрейли) выявлены у 89,6% детей основной группы и у 76,5% – группы сравнения ($p = 0,107$).

Значительно больше в основной группе детей с ожирением – 18,7% против 5,9% в группе сравнения, $p > 0,05$ (табл. 11). У 42,3% обследованных детей имелась патология опорно-двигательного аппарата, у 54,6% пиелонефрит сочетался с патологией пищеварительного тракта. Других достоверных различий по анамнезу и сопутствующей патологии не выявлено. Сопутствующая патология у детей с пиелонефритом представлена в таблице 11.

Соматическая патология у детей с пиелонефритом

| Заболевания | Основная группа, n=96, Абс. (%) | Группа сравнения, n=34, Абс. (%) | P |
|--|---------------------------------------|--|-------|
| Заболевания органов мочевыделительной системы | | | |
| Пузырно-мочеточниковый рефлюкс | 3 (3,1) | 0 | >0,05 |
| Цистит | 10 (10,4) | 2 (5,9) | >0,05 |
| Энурез | 9 (9,4) | 2 (5,9) | >0,05 |
| Синехии вульвы | 9 (9,4) | 1 (2,9) | >0,05 |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта | | | |
| Хронический гастродуоденит, | 8 (8,3) | 2 (5,9) | >0,05 |
| Функциональная диспепсия | 6 (6,2) | 3 (8,8) | >0,05 |
| ДЖВП | 9 (9,4) | 1 (2,9) | >0,05 |
| Функциональный запор | 8 (8,3) | 2 (5,9) | >0,05 |
| Дисбактериоз кишечника | 11 (11,4) | 3 (8,8) | >0,05 |
| Энтеробиоз | 13 (13,5) | 3 (8,8) | >0,05 |
| Эндокринная патология | | | |
| Ожирение: | 18 (18,7) | 2 (5,9) | >0,05 |
| - I степени | 11 (11,4) | 2 (5,9) | >0,05 |
| - II степени | 6 (6,2) | 0 | >0,05 |
| - III степени | 1 (1,1) | 0 | >0,05 |
| Недостаточность питания (I-II степени) | 3 (3,1) | 0 | >0,05 |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы, органов кроветворения | | | |
| Синдром вегетативной дистонии | 5 (5,1) | 2 (5,9) | >0,05 |
| МАРС | 56 (58,3) | 12 (35,3) | <0,05 |
| ДМПП | 3 (3,1) | 0 | >0,05 |
| Анемия | 10 (10,4) | 6 (11,7) | >0,05 |
| Заболевания органов дыхания | | | |
| Хронический тонзиллит | 4 (4,7) | 1 (2,9) | >0,05 |
| Аденоид | 15 (15,6) | 3 (8,8) | >0,05 |
| Бронхиальная астма | 3 (3,1) | 0 | >0,05 |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата | | | |
| Нарушение осанки | 24 (25,0) | 5 (14,7) | >0,05 |
| Плоскостопие | 20 (20,8) | 6 (17,6) | >0,05 |

Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы. Изменения на УЗИ ОМС выявлены у 78,1% детей основной группы, в группе сравнения – у 61,7% (p=0,101). У детей чаще

выявлялись калико- и пиелоектазии, удвоение чашечно-лоханочной системы. Экскреторная урография проведена 93 (71,5%) больным. Показанием к ней были изменения, выявленные при УЗИ органов МВС (удвоение чашечно-лоханочной системы, изменение размеров почек). Изменения на урограммах выявлены у 73,9% детей основной группы и у 64,7% – группы сравнения ($p=0,963$). Статистически значимых различий по данным УЗИ ОМС и экскреторной урографией между группами не выявлено, что ещё раз подтверждает высокую информативность УЗИ [73].

С целью исключения анатомических причин нарушения мочеиспускания и пузырно-мочеточникового рефлюкса 78 (60,0%) пациентам проведена микционная цистоуретрография (57,8% детей основной группы и 42,8% – группы сравнения, $p>0,05$). Изменения выявлены у 57,8% детей основной группы и у 42,8% – группы сравнения ($p>0,05$). Пузырно-мочеточниковый рефлюкс был выявлен у 4,5% детей, гипотония мочевого пузыря – у 25,6%, изменения формы уретры – у 46,1%. Однако достоверных различий между группами не выявлено.

Анализ клинических данных показал, что при поступлении в стационар в основной группе было достоверно больше детей с повышенной температурой (табл. 12). Болевой синдром наблюдался в обеих группах, но можно отметить тенденцию к более частым жалобам на боли в пояснице и в области рёберно-позвоночного угла у пациентов основной группы. Артериальное давление у всех пациентов было в норме.

Характеристика клинических синдромов у пациентов при поступлении

| Клинические синдромы и симптомы | Основная группа, n=96, Абс. (%) | Группа сравнения, n=34, Абс. (%) | p* |
|--|---------------------------------------|--|-------|
| Интоксикационный синдром | | | |
| повышение температуры: | 96 (100,0) | 28 (82,3) | 0,001 |
| - субфебрильная | 42 (43,8) | 12 (35,3) | >0,05 |
| - фебрильная | 34 (35,4) | 10 (29,4) | >0,05 |
| - пиретическая | 20 (20,8) | 6 (17,6) | >0,05 |
| - головная боль | 12 (12,5) | 4 (11,8) | >0,05 |
| - слабость | 22 (22,9) | 6 (17,6) | >0,05 |
| - снижение аппетита | 23 (23,9) | 6 (17,6) | >0,05 |
| - рвота | 5 (5,2) | 1 (2,9) | >0,05 |
| - периорбитальные тени | 35 (36,4) | 8 (23,5) | >0,05 |
| - бледность кожных покровов | 24 (25,0) | 7 (20,6) | >0,05 |
| Болевой синдром | | | |
| - боли в пояснице | 21 (21,9) | 6 (17,6) | >0,05 |
| - боли в животе | 27 (28,1) | 10 (29,4) | >0,05 |
| - ССПО положительный | 36 (37,5) | 11 (32,3) | >0,05 |
| - боль в области рёберно-позвоночного угла | 23 (23,9) | 6 (17,6) | >0,05 |
| Дизурический синдром | | | |
| - болезненные мочеиспускания | 16 (16,7) | 4 (11,8) | >0,05 |
| - поллакиурия | 26 (27,1) | 4 (11,8) | >0,05 |
| - редкие мочеиспускания | 15 (15,6) | 4 (11,8) | >0,05 |
| - эпизоды энуреза | 12 (12,5) | 3 (8,8) | >0,05 |

Достоверных различий со стороны показателей клинического анализа крови у детей не выявлено (табл.13).

Таблица 13

Количество детей с изменёнными показателями гемограммы
при поступлении

| | Основная группа, n=96 Абс. (%) | Группа сравнения, n=34 Абс. (%) | p |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Лейкоцитоз: | 32 (33,3) | 13 (38,5) | >0,05 |
| 8,6-10,9x10 ⁹ /л | 17 (53,1) | 8 (61,5) | >0,05 |
| 11,0-14,9x10 ⁹ /л | 12 (37,5) | 4 (30,8) | >0,05 |
| >15,0x10 ⁹ /л | 3 (9,4) | 1 (7,7) | >0,05 |
| Лейкопения | 5 (5,2) | 2 (5,8) | >0,05 |
| Палочкоядерный сдвиг влево | 13 (13,5) | 3 (8,8) | >0,05 |
| Нейтрофилёз | 24 (25,0) | 7 (20,6) | >0,05 |
| Эозинофилия | 14 (14,6) | 3 (8,8) | >0,05 |
| Повышение СОЭ: | 56 (58,3) | 14 (41,2) | >0,05 |
| 16-20 | 29 (30,2) | 7 (50,0) | >0,05 |
| 20-30 | 17 (17,7) | 3 (21,4) | >0,05 |
| выше 30 | 10 (10,4) | 1 (7,1) | >0,05 |

В общем анализе мочи у всех пациентов выявлена лейкоцитурия нейтрофильного характера (табл. 14).

Микрогематурия наблюдалась у 31,2% детей с кристаллурией и у 11,8% группы сравнения ($p < 0,05$). В обеих группах в моче преобладали неизменённые эритроциты. Детей с макрогематурией не было. По данным А.М Ривкина (2010), и В.П. Строевой (2010), наличие микрогематурии у детей с пиелонефритом и кристаллурией связано с повреждением венозных сплетений форникальных отделов почек. Наличие морфологически неизменённых эритроцитов у обследованных больных является одним из диагностических критериев исключения гломерулярного поражения почек [96, 179].

Количество детей с изменёнными показателями общего анализа мочи
у детей при поступлении

| Показатели | Число больных с изменёнными показателями | | p |
|---|--|---------------------------|-------|
| | Основная группа, n=96, % | Группа сравнения, n=34, % | |
| Общий анализ мочи | | | |
| Лейкоцитурия (7 и более в п/з) | 100 (100,0) | 100(100,0) | >0,05 |
| Эритроцитурия (7-35 в п/з) | 30 (31,2) | 4 (11,8) | <0,05 |
| Протеинурия (0,033-0,264 г/л) | 21 (21,9) | 6 (17,6) | >0,05 |
| Бактериурия (от «+++» и более) | 100(100,0) | 30 (88,2) | <0,05 |
| Кристаллурия | 96 (100,0) | 0 | >0,05 |
| Фазово-контрастная микроскопия эритроцитов | | | |
| Эритроциты: - неизменённые эритроциты | 93 (96,9) | 32 (94,1) | >0,05 |
| - изменённые эритроциты | 3 (3,1) | 2 (5,9) | >0,05 |
| Проба Зимницкого | | | |
| - снижение суточного диуреза | 19 (19,8) | 4 (11,8) | >0,05 |
| - снижение дневного диуреза | 14 (14,6) | 3 (8,8) | >0,05 |
| - повышение ночного диуреза | 4 (4,2) | 1 (2,9) | >0,05 |

Протеинурия (от 0,033 до 0,264 г/л) выявлена у 22,0% детей с кристаллурией и у 17,6% – группы сравнения ($p=0,766$). Протеинурия при пиелонефрите чаще связана с распадом лейкоцитов и микробных тел [162, 282]. Реакция мочи составила $5,59 \pm 0,22$ в основной группе и $5,46 \pm 0,63$ в группе сравнения ($p=0,949$). Относительная плотность мочи в основной группе $1014,36 \pm 6,87$, в группе сравнения – $1019,33 \pm 8,17$ ($p=0,214$).

У детей основной группы достоверно чаще выявлялась бактериурия (100,0% больных основной группы против 88,2% группы сравнения, $p=0,05$).

Основным критерием деления детей на основную группу и группу сравнения была кристаллурия (рис. 11).

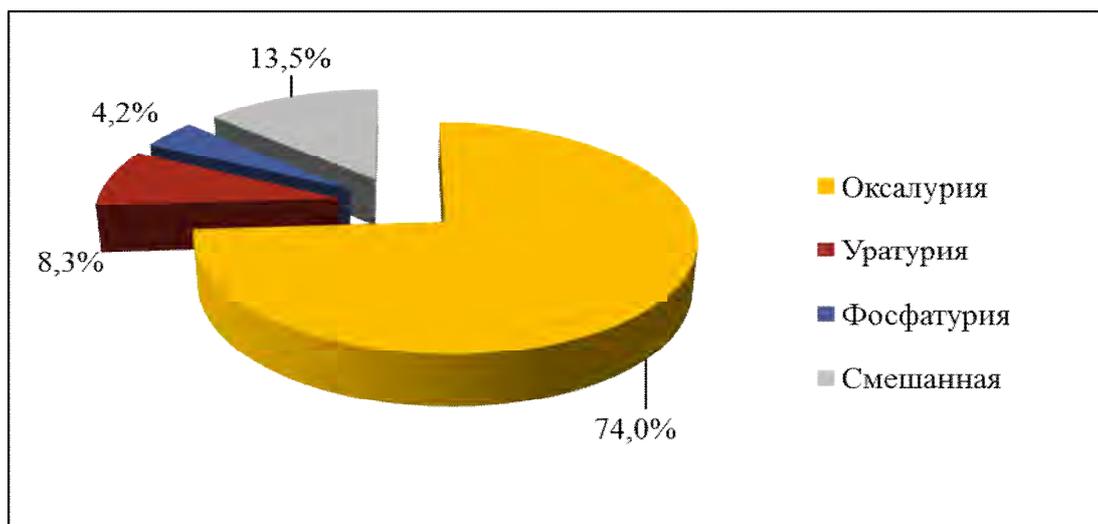


Рис. 11. Структура кристаллурии у детей основной группы

Статистически значимые различия между показателями общего анализа мочи детей основной группы и группы сравнения заключается в статистически более достоверно высоком проценте детей с эритроцитурией, бактериурией и кристаллурией в основной группе, последний показатель лежал в основе формирования групп исследования.

Проба Зимницкого выявила снижение суточного диуреза у 19,8% детей основной группы и у 11,8% детей группы сравнения.

Бактериологическое исследование мочи является базовым стандартом диагностики уроинфекции [87, 222, 276]. Диагностически значимая бактериурия зарегистрирована у 60,4% больных основной группы и у 61,7% группы сравнения ($p > 0,05$). В основной группе наблюдается тенденция к снижению доли *E. Coli* (рис. 12), однако достоверных различий по основным видам высеваемых уропатогенов между группами не выявлено ($p > 0,05$).

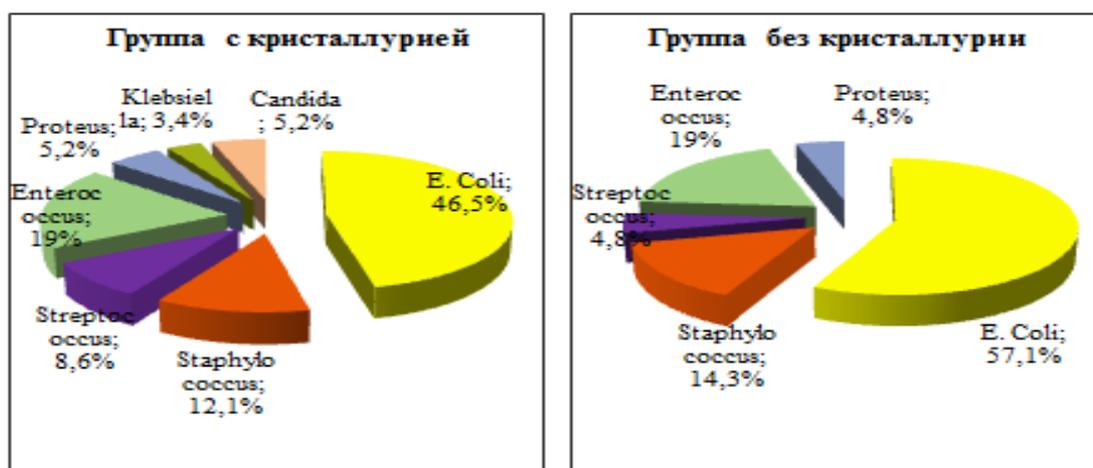


Рис. 12. Микробный спектр уропатогенов, выделенных из мочи детей с обострением хронического пиелонефрита (%)

К грамотрицательной флоре относились 56,9% возбудителей, к грамположительной – 43,1%. Высокий высев грамположительной флоры у детей с хроническим пиелонефритом согласуется с исследованиями других авторов [4, 11, 83, 84, 80, 107].

Мы проанализировали динамику спектра уропатогенов, выделяемых при пиелонефрите, у детей в Перми с 1998 года (табл. 15).

Таблица 15

Динамика видового состава микроорганизмов при инфекциях мочевой системы за 1998-2013 гг. (%)

| Вид микроорганизма | Жуйков А.Е., 1998 | Косарева П.В., 2004 | Козлова В.В., 2007 | Балуева Л.Г., 2014 |
|---------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 57 | 46,00 | 44,1 | 49,37 |
| <i>Staphylococcus spp</i> | 17 | 18,45 | 18,6 | 12,66 |
| <i>Streptococcus spp</i> | 3 | 6,25 | 5,2 | 7,59 |
| <i>Enterococcus spp</i> | 4 | 4,05 | 11,9 | 18,99 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 6 | 5,20 | 2,2 | 5,06 |
| <i>Klebsiella spp</i> | 9 | 10,40 | 8,2 | 2,53 |
| Прочие | 4 | 8,49 | 9,8 | 3,80 |

Как видно из таблицы 15, за последние 15 лет в г. Перми значительных изменений в спектре уропатогенов не получено, наблюдается тенденция к возрастанию доли кокковой флоры *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, снизилась высеваемость *Klebsiella spp.*

Определение чувствительности уропатогенов является основой рациональной антибактериальной терапии. Выявлена достаточно высокая чувствительность большинства высеваемых возбудителей к антибиотикам цефалоспоринового ряда – 82,3%, к амикацину – 75,9%, к амоксициллин/клавулановой кислоте – 68,3%. Согласно полученному бактериологическому высеву определяется набор антибиотиков для начала эмпирической терапии больных.

На основании клинических проявлений и лабораторных данных была определена степень воспалительного процесса. Достоверных различий по степени активности у детей в группах не выявлено (рис. 13).

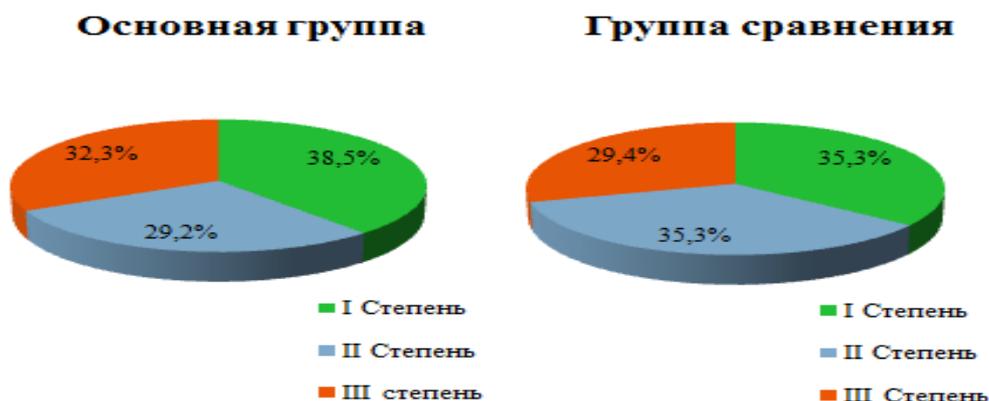


Рис. 13. Степень активности пиелонефрита у обследованных детей

С целью исследования особенностей кристаллурии проведена поляризационная микроскопия мочи у 72 детей (39 детей с обострением хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией и 33 здоровых

ребёнка). Определялось количество, яркость, форма и величина микрокристаллов. Окраска кристалла зависит от величины его двойного светопреломления, т.е. чем больше двупреломление, тем выше интерференционная окраска [37].

Кристаллографическая картина мочи здоровых детей характеризовалась наличием микрокристаллов слабо- и умеренно-интенсивной окраски, небольших размеров, преимущественно лепестковой и игольчатой и формы (рис. 14).

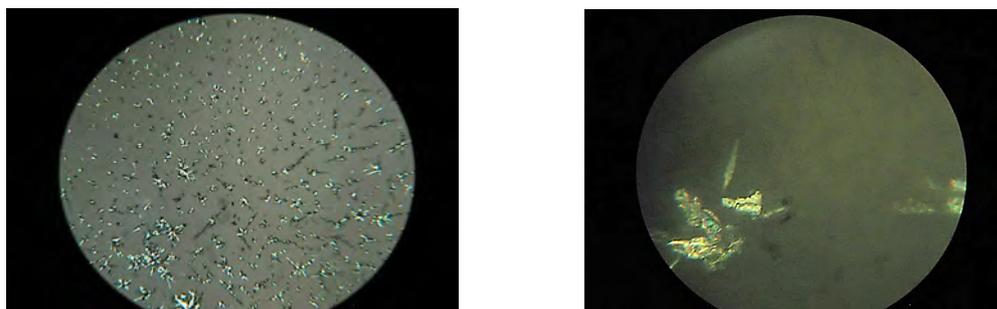


Рис. 14. Фрагмент кристаллограммы мочи здорового ребёнка
(слева x 25, справа x 400)

При I степени активности пиелонефрита определялось большое количество яркоокрашенных кристаллов, преимущественно средних размеров, ромбовидной, четырёхугольной или лепестковой формы (рис. 15).

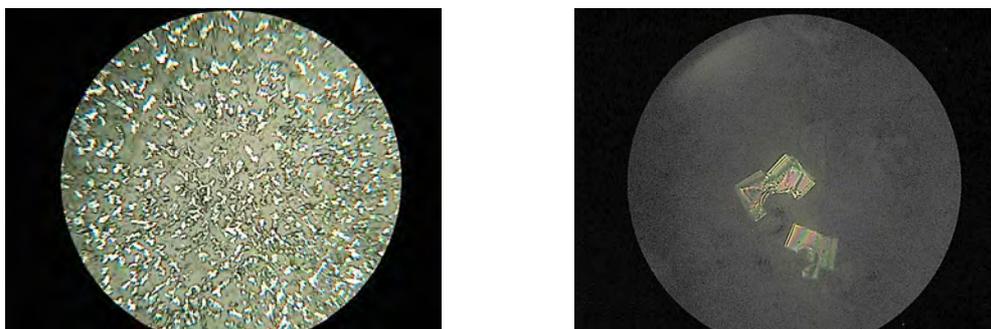


Рис. 15. Фрагмент кристаллограммы мочи у ребёнка основной группы
с I степенью активности пиелонефрита (слева x 25, справа x 400)

При II степени активности пиелонефрита кристаллограммы характеризовались наличием единичных, ярких, преимущественно крупных и средних кристаллов, прямоугольной, игольчатой или лучистой формы (рис. 16).

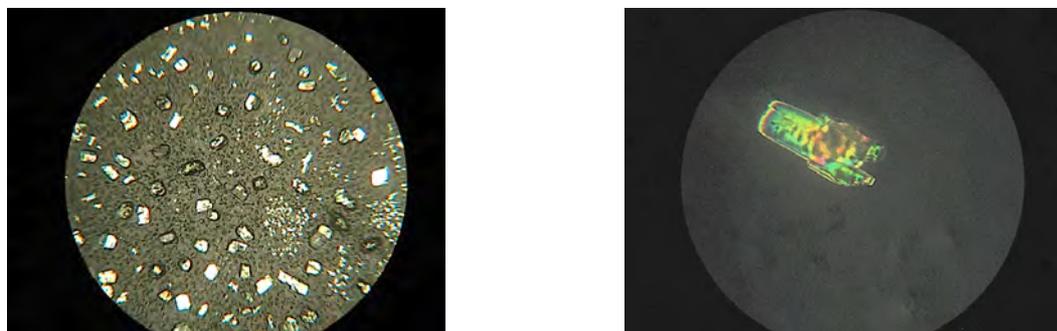


Рис.16. Фрагмент кристаллограммы у ребёнка основной группы со II степенью активности пиелонефрита (слева x 25, справа x 400)

При III степени активности пиелонефрита кристаллограммы отличалась наличием единичных, ярко насыщенных, преимущественно крупных и прямоугольных структур (рис.17).



Рис. 17. Фрагмент кристаллограммы мочи у ребёнка основной группы с III степенью активности пиелонефрита (слева x 25, справа x 400)

Таким образом, у детей с кристаллурией при поступлении в фациях было небольшое количество яркоокрашенных микрокристаллов, крупных или средних размеров.

Исследование в сыворотке крови кальция, фосфора, магния, мочевой кислоты показало, что у 2 (2,1%) детей основной группы был повышен кальций,

у 16 (16,7%) – мочевая кислота; уровень мочевой кислоты у этих 16 детей был в пределах от 333,33 до 382,35 мкмоль/л ($339,24 \pm 45,12$ мкмоль/л). В группе сравнения все показатели были в пределах нормы (табл. 16).

Таблица 16

Биохимические показатели сыворотки крови у детей при поступлении

| Группы | Девияция | Кальций | Фосфор | Магний | Мочевая кислота |
|------------------------------------|----------|------------|------------|------------|-----------------|
| Основная группа (n=96), Абс(%) | N | 94 (97,9) | 96 (100,0) | 96 (100,0) | 80 (83,3) |
| | ↑ | 2 (2,1) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (16,7) |
| | ↓ | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Группа сравнения (n=34), Абс(%) | N | 34 (100,0) | 34 (100,0) | 34 (100,0) | 34 (100,0) |
| | ↑ | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | ↓ | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

Примечание: N – норма, ↑ – уровень повышен, ↓ – уровень снижен

Функция почек у всех обследованных детей была в пределах нормы (табл.17).

Таблица 17

Показатели азотистых компонентов сыворотки крови

| Показатель | Основная группа, (n=96) M±m | Группа сравнения, (n=34) M±m | p |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------|
| Креатинин | 52,20±7,78 | 56,21±10,61 | >0,05 |
| Мочевина | 3,40±1,13 | 3,94±1,17 | >0,05 |
| СКФ по Шварцу | 121,05±12,50 | 117,15±19,41 | >0,05 |

Биохимическое исследование суточной экскреции оксалатов, кальция, фосфора, мочевой кислоты и магния выявило достоверные различия исследуемых веществ за исключением фосфора (табл. 18).

Суточная экскреция оксалатов в основной группе составила $247,80 \pm 71,61$ ммоль/24ч, в группе сравнения $107,98 \pm 57,09$ ммоль/24ч ($p < 0,05$). Повышение экскреции оксалатов выявлено у 71 (74,0%) ребёнка основной группы, уровень гипероксалурии у них $256,85 \pm 64,56$ ммоль/24ч. При пересчёте на массу тела уровень экскреции оксалатов составил 5,9-25 ммоль/кг/24ч при норме

5 ммоль/кг/24ч. В группе сравнения гипероксалурия была лишь у 4 (11,8%) детей.

У пациентов основной группы уровень экскреции кальция в среднем составил $2,13 \pm 0,35$ ммоль/24ч, в группе сравнения – $1,70 \pm 0,70$ ммоль/24ч ($p=0,038$). Повышенная экскреция кальция выявлена у 10 (10,4%) детей основной группы, уровень кальция в моче у них составил $2,38 \pm 0,14$ ммоль/24ч. При пересчёте на массу тела уровень экскреции кальция – $0,11-0,12$ ммоль/кг/24ч, при норме $0,10$ ммоль/кг/24ч.

Таблица 18

Суточная экскреция солей у пациентов при поступлении

| Показатели | Норма | Основная группа, n=96 | Группа сравнения, n=34 | p |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|-------|
| | | M±m | M±m | |
| Оксалаты, ммоль/24ч | $124,80 \pm 43,0$ | $247,80 \pm 71,61$ | $107,98 \pm 57,09$ | <0,05 |
| Кальций, ммоль/24ч | $1,36 \pm 0,16$ | $2,13 \pm 0,35$ | $1,70 \pm 0,18$ | <0,05 |
| Фосфор, ммоль/24ч | $15,43 \pm 1,16$ | $16,58 \pm 4,17$ | $16,23 \pm 3,16$ | >0,05 |
| Мочевая кислота, ммоль/24ч | $1,70 \pm 0,07$ | $2,09 \pm 0,76$ | $1,23 \pm 0,48$ | <0,05 |
| Магний, ммоль/24ч | $3,64 \pm 0,22$ | $2,13 \pm 0,73$ | $3,65 \pm 0,24$ | <0,05 |

Уровень экскреции фосфора у всех детей был в норме (референтные значения от 13,2 до 27,4 ммоль/24ч).

Уровень экскреции мочевой кислоты в основной группе составил $2,09 \pm 0,76$ ммоль/24ч, в группе сравнения – $1,23 \pm 0,48$ ммоль/24ч ($p<0,05$). Повышенная экскреция мочевой кислоты в основной группе зарегистрирована у 15 (15,6%) больных, уровень гиперурикурии у них – $2,71 \pm 0,44$ ммоль/24ч. При пересчёте на массу тела уровень экскреции мочевой кислоты составил $0,13-0,18$ ммоль/кг/24ч, при норме $0,10$ ммоль/кг/24ч. Следует отметить, что у 8 (8,3%) детей гиперурикурия сочеталась с гиперкальциурией, и у 14 (14,6%) с

гипероксалурией. В группе сравнения гиперурикурия была только у 2 (5,9%) пациентов.

Уровень суточной экскреции магния у детей основной группы составил $2,13 \pm 0,73$ ммоль/24ч, при норме $3,64 \pm 0,22$ ммоль/24ч. Снижение суточной экскреции магния было у 69 (71,9%) больных, у этих детей уровень магния в моче составил $2,0 \pm 0,5$ ммоль/24ч (предел колебаний от 1,0 до 2,9 ммоль/24ч). В группе сравнения уровень экскреции магния составил $3,65 \pm 0,24$ ммоль/24ч, при этом у 6 детей (17,6%) он был снижен.

Необходимо отметить, что в основной группе гипомагниурия была зарегистрирована у всех детей с гиперкальциурией ($p < 0,05$), у 5,2% – с гиперурикурией ($p > 0,05$) и у 61,4% – с гипероксалурией ($p < 0,05$).

Нами проведён анализ связи показателей сыворотки крови с их суточной экскрецией.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии прямых взаимосвязей:

- между уровнем мочевой кислоты сыворотки крови и её суточной экскрецией ($r=0,3$; $p=0,034$);
- между уровнем кальция сыворотки крови и уровнем кальция в суточной моче ($r=0,3$; $p=0,009$);
- между уровнем кальция сыворотки крови и уровнем суточной экскреции оксалатов ($r=0,4$; $p=0,045$).

У пациентов основной группы был рассчитан креатининовый коэффициент с учётом возрастных норм. Расчёт креатининового коэффициента в разовой порции мочи показал, что $Ur Ca / Ur Cr$ коэффициент был повышен у 10,0% обследованных детей ($0,4 \pm 0,3$) с гиперкальциурией, $Ur \text{ Мочев.к} / Ur Cr$ коэффициент – у 6,7% ($0,4 \pm 0,1$) больных с гиперурикурией, $Ur Mg / Ur Cr$ коэффициент снижен у 50,0% ($0,6 \pm 0,2$) детей с гипомагниурией.

Проведён корреляционный анализ между суточной экскрецией солей и креатининовым коэффициентом (табл. 19), который показал, что снижение

суточной экскреции магния сопровождалось повышением $U\ Ca / Cr$ ($r=-0,396$; $p=0,018$).

Таблица 19

Корреляционный анализ показателей между креатининовым коэффициентом и суточной экскрецией исследуемых веществ у детей основной группы

| Показатель | $U\ Ca / Cr$ | $U\ \text{Мочев.к} / Cr$ | $U\ Mg / Cr$ |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Кальций, ммоль/24ч | $r=-0,279$ $p=0,109$ | $r=-0,167$ $p=0,329$ | $r=-0,195$ $p=0,253$ |
| Оксалаты, ммоль/24ч | $r=0,050$ $p=0,782$ | $r=0,079$ $p=0,659$ | $r=0,110$ $p=0,541$ |
| Магний, ммоль/24ч | $r=-0,396$ $p=0,018$ | $r=-0,240$ $p=0,158$ | $r=-0,076$ $p=0,656$ |
| Мочевая кислота, ммоль/24ч | $r=-0,339$ $p=0,093$ | $r=-0,427$ $p=0,229$ | $r=-0,488$ $p=0,211$ |

Других достоверных корреляций между суточной экскрецией исследуемого вещества и соответствующего креатининового коэффициента не получено, т.е. мы можем сказать, что по его уровню нельзя делать заключение об истинной экскреции исследуемых веществ и более объективным и достоверным методом исследования является суточная экскреция веществ в моче.

Резюме: проведённый сравнительный анализ клиничко-лабораторных и инструментальных данных двух групп детей с обострением хронического пиелонефрита позволил выявить некоторые достоверные особенности, характерные для детей с пиелонефритом, протекающим на фоне кристаллурии. Для перинатального анамнеза характерно наличие урогенитальной инфекции у матери (53,1% против 41,2%, $p<0,05$), гестозы I половины беременности (33,3% против 11,8%, $p<0,05$). Отягощённый наследственный анамнез по заболеваниям органов ОМС чаще выявляется у детей с кристаллурией (89,5% против 47,1%, $p<0,05$). Для этих детей более характерно наличие соединительнотканной дисплазии. Важно подчеркнуть, что обострение заболевания у всех детей протекает с повышением температуры, чаще наблюдается гематурия и

бактериурия; в суточной моче – достоверное повышение экскреции оксалатов, кальция, мочевой кислоты и снижение экскреции магния, сочетающееся с гиперкальциурией (100,0%) и гипероксалурией (61,4%).

ГЛАВА 5. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ КРИСТАЛЛУРИИ

5.1. Эффективность использования минеральной воды «Ключи» в комплексной терапии обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии

Из взятых под наблюдение детей с обострением хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии методом случайного выбора, т.е. по очередности поступления в стационар были сформированы 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, степени активности воспалительного процесса.

Основную группу составили 46 детей. После окончания антибиотикотерапии пациенты получали фурагин из расчёта 6 мг/кг массы тела в сутки, в 3 приёма, курс 14 дней. Все дети с 3 дня поступления в стационар получали лечебно-столовую минеральную воду «*Ключи*», из расчёта 5 мл/кг массы тела на приём, комнатной температуры, за 30 мин до еды, продолжительность курса – 3 недели.

В группу сравнения вошло 25 детей, которые получали аналогичный курс антибактериальной терапии, но без минеральной воды «Ключи».

Пациентам с первого дня поступления в стационар была назначена диета № 5 и обильный питьевой режим.

При оксалатной кристаллурии из рациона исключаются: жирные сорта мяса, студни, печень, птица, грибы, солёная рыба, маринады, майонез, свекла, листовые салаты, перец сладкий, шпинат, кислые сорта фруктов и ягод, газированные напитки. Ограничиваются продукты, содержащие оксалаты: помидоры, крепкий чай, молоко, яйцо, сосиски, кукуруза, морковь, натуральные соки прямого отжима. Разрешаются: все крупы, нежирные сорта мяса,

картофель, капуста, бананы, груши, компоты из сладких фруктов, хлеб (пшеничный, ржаной), мармелад, пастила.

При уратной кристаллурии из рациона исключаются: бульоны, жирные, острые блюда, копчёности, маринады, горох, фасоль, кислые сорта фруктов и ягод, газированные напитки, шоколад. Ограничиваются продукты, содержащие пурины: жирные сорта мяса, язык, рыбы, сливочное масло, баклажаны, натуральные соки прямого отжима, торты, мёд. Разрешаются: все виды круп, хлеб пшеничный и ржаной, выпечка, растительное масло, картофель, кабачки, тыква, бананы, персики, молоко и кисломолочные продукты, некрепкий чай, сахар, варенье из сладких ягод и фруктов.

При фосфатной кристаллурии из рациона исключаются: свежая выпечка, творог, рыба, икра, животный жир (свиной, говяжий), белокочанная капуста, сладкие сорта фруктов, газированные напитки, кофе, какао, шоколад, торты, зефир, сахар. Ограничиваются: ветчина, кура, индейка, яйцо, помидоры, чеснок, капуста квашеная, огурцы, грибы, орехи, семечки, белая и красная смородина, соки обогащённые витамином С. Разрешаются: все крупы и макаронные изделия, хлеб подсушенный (пшеничный, ржаной), хлебцы, кефир, сливочной масло, картофель, морковь, кабачки, цветная капуста, кислые сорта фруктов, цитрусовые, смородина (чёрная, красная), некрепкий чай, компот из кислых фруктов, варенье из кислых сортов ягод и фруктов.

При поступлении в стационар основным клиническим проявлением заболевания был интоксикационный синдром (100,0%), на втором месте – болевой (70,4%), который проявлялся болями в животе и поясничной области, на третьем месте – дизурический синдром (71,8%) в виде учащенных и болезненных мочеиспусканий.

Продолжительность пребывания детей в стационаре в среднем составила $15,78 \pm 0,74$ дней, с дальнейшим продолжением лечения амбулаторно.

Динамику клинических симптомов оценивали ежедневно, лабораторные показатели – при поступлении, на 7 и 14 день лечения в стационаре, а также

амбулаторно через 30 дней после окончания курса терапии фурагином и минеральной водой «Ключи».

При поступлении в стационар состояние расценено как тяжёлое у 38,0% больных, средней тяжести – у 29,6%, удовлетворительное – у 32,4%.

На фоне антибиотикотерапии к 7 дню лечения состояние пациентов в обеих группах расценивалось как удовлетворительное. Анализ динамики клинических проявлений на 7 день от начала антибиотикотерапии представлен в табл. 20.

Таблица 20

Динамика клинических проявлений через 7 дней от начала терапии

| Клинические проявления | основная группа (n=46) Абс., (%) | | группа сравнения (n=25) Абс., (%) | | p* |
|------------------------|--|--------------|---|--------------|-------|
| | до лечения | через 7 дней | до лечения | через 7 дней | |
| Повышение температуры | 46 (100,0) | 2 (4,3**) | 25 (100,0) | 3 (12,0) | >0,05 |
| Болевой синдром | 33 (71,7) | 0 (0,0**) | 17 (68,0) | 2 (8,0**) | >0,05 |
| Дизурический синдром | 35 (76,1) | 3 (6,5**) | 16 (64,0) | 5 (20,0**) | >0,05 |
| ССПО положительный | 16 (34,8) | 3 (6,5**) | 8 (32,0) | 2 (8,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Динамика клинических проявлений на 14 день лечения в стационаре представлена в таблице 21.

Динамика клинических проявлений через 14 дней от начала терапии

| Клинические проявления | основная группа (n=46), Абс., (%) | | группа сравнения (n=25), Абс., (%) | | p* |
|------------------------|---|---------------|--|---------------|-------|
| | До лечения | через 14 дней | до лечения | через 14 дней | |
| Повышение температуры | 46 (100,0) | 0 (0,0**) | 25 (100,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Болевой синдром | 33 (71,7) | 0 (0,0**) | 17 (68,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Дизурический Синдром | 35 (76,1) | 0 (0,0**) | 16 (64,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| ССПО положительный | 16 (34,8) | 0 (0,0**) | 8 (32,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Следует отметить, что дети с удовольствием принимали минеральную воду, нежелательных явлений не отмечено. У двух пациентов после начала лечения фурагином в течение первых дней были жалобы на тошноту, тем не менее, терапия была продолжена и в последующие дни нежелательных явлений не отмечалось.

Анализ лабораторных данных показал, что к 7 дню лечения лейкоцитоз сохранился у 13,0% детей основной группы, в группе сравнения – у 24,0% (p>0,05). Средний уровень лейкоцитов снизился в основной группе с $10,96 \pm 1,56$ до $9,86 \pm 2,16 \times 10^9$ /л (p>0,05), в группе сравнения – с $11,7 \pm 2,76$ до $9,88 \pm 1,16 \times 10^9$ /л (p>0,05). В обеих группах произошло достоверное снижение числа больных с изменёнными показателями в общем анализе крови (табл. 22).

Таблица 22

Динамика числа больных, имеющих изменения в гемограмме на 7 день терапии

| Показатели | основная группа n=46, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|---------------|---------------------------------------|-----------------|--|-----------------|-------|
| | до лечения | через 7 дней | до лечения | через 7 дней | |
| Лейкоцитоз | 15 (32,6) | 6 (13,0**) | 8 (32,0) | 6 (24,0) | >0,05 |
| Нейтрофилёз | 15 (32,6) | 8 (17,4) | 4 (16,0) | 4 (16,0) | >0,05 |
| П/я сдвиг | 5 (10,9) | 2 (4,3) | 4 (16,0) | 2 (8,0) | >0,05 |
| Ускорение СОЭ | 27 (58,7) | 9 (19,6**) | 14 (56,0) | 6 (24,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

К 14 дню лечения лейкоцитоз сохранился у 2,2% детей основной группы и у 12,0% – группы сравнения (p>0,05). В основной группе уменьшилось количество детей с нейтрофилёзом, СОЭ снизилась до нормальных показателей, а в группе сравнения у 12,0% оставалось повышенным (табл. 23).

Таблица 23

Динамика числа больных, имеющих изменения в гемограмме
через 14 дней от начала терапии

| Показатели | основная группа n=46, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|---------------|---------------------------------------|------------------|--|------------------|-------|
| | до лечения | через 14 дней | до лечения | через 14 дней | |
| Лейкоцитоз | 15 (32,6) | 1 (2,2**) | 8 (32,0) | 3 (12,0**) | >0,05 |
| Нейтрофилёз | 15 (32,6) | 2 (4,3**) | 4 (16,0) | 1 (4,0) | >0,05 |
| П/я сдвиг | 5 (10,9) | 1 (2,2) | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Ускорение СОЭ | 27 (58,7) | 0 (0,0**) | 14 (56,0) | 3 (12,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

При поступлении в стационар у всех детей наблюдалась лейкоцитурия нейтрофильного характера (количество лейкоцитов от 12 до сплошь в п/з) и

бактериурия (от «++» до «++++»). К 7 дню лечения количество детей с лейкоцитурией и бактериурией достоверно снизилось в обеих группах (табл. 24). Незначительная микрогематурия сохранилась у 6,5% детей в основной группе ($p < 0,05$) и у 4,0% в группе сравнения ($p > 0,05$). Протеинурия в обеих группах отсутствовала ($p < 0,05$). В основной группе реакция мочи повысилась с $5,65 \pm 0,52$ до $5,68 \pm 0,50$ ($p > 0,05$), в группе сравнения с $5,60 \pm 0,57$ до $5,64 \pm 0,55$ ($p > 0,05$).

В основной группе, к седьмому дню терапии, выявлена тенденция к уменьшению числа детей с кристаллурией на «+++» (45,6% детей в основной группе против 60,0% группы сравнения, $p = 0,362$) и достоверное уменьшение числа пациентов с оксалатной кристаллурией (табл. 24).

Таблица 24

Динамика числа больных, имеющих изменения в общем анализе мочи
через 7 дней от начала терапии

| Показатели | основная группа n=46, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------|--|-----------------|-------|
| | до лечения | через 7 дней | до лечения | через 7 дней | |
| Лейкоцитурия | 46 (100,0) | 8 (17,4**) | 25 (100,0) | 5 (20,0**) | >0,05 |
| Бактериурия | 46 (100,0) | 9 (19,6**) | 25 (100,0) | 5 (20,0**) | >0,05 |
| Микрогематурия | 13 (28,3) | 3 (6,5**) | 7 (28,0) | 1 (4,0) | >0,05 |
| Протеинурия | 7 (15,2) | 0 (0,0**) | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Кристаллурия | 46 (100,0) | 21 (45,6**) | 25 (100,0) | 15 (60,0**) | >0,05 |
| Структура кристаллурии | | | | | |
| Оксалурия «+++» | 36 (78,3) | 16 (34,8**) | 17 (68,0) | 10 (40,0) | >0,05 |
| Уратурия «+++» | 3 (6,5) | 2 (4,3) | 3 (12,0) | 5 (20,0) | >0,05 |
| Фосфатурия «+++» | 4 (8,7) | 3 (6,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | >0,05 |
| Смешанная «+++» | 3 (6,5) | 0 (0,0) | 5 (20,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Через две недели в общем анализе мочи умеренная лейкоцитурия (от 6 до 10 лейкоцитов в поле зрения) сохранилась у 4,3% детей основной группы, и у 4,0% детей группы сравнения. Бактериурия отсутствовала у всех детей основной

группы и сохранилась у 4,0% детей группы сравнения; в обеих группах достоверно снизилось число детей с микрогематурией, у всех детей отсутствовала протеинурия (табл. 25).

Таблица 25

Динамика числа больных, имеющих изменения в общем анализе мочи
через 14 дней от начала терапии

| Показатели | основная группа n=46, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|----------------|---------------------------------------|------------------|--|------------------|-------|
| | до лечения | через 14 дней | до лечения | через 14 дней | |
| Лейкоцитурия | 46 (100,0) | 2 (4,3**) | 25 (100,0) | 1 (4,0**) | >0,05 |
| Бактериурия | 46 (100,0) | 0 (0,0**) | 25 (100,0) | 1 (4,0**) | >0,05 |
| Микрогематурия | 13 (28,3) | 1 (2,1**) | 7 (28,0) | 1 (4,0) | >0,05 |
| Протеинурия | 7 (15,2) | 0 (0,0**) | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

На 14 день терапии на фоне приёма минеральной воды «Ключи» у детей основной группы наблюдалось достоверное ощелачивание мочи $5,78 \pm 0,51$ против $5,58 \pm 0,26$ группы сравнения ($p=0,04$).

Анализ динамики кристаллурии показал, что число детей с оксалатной кристаллурией на 14 день лечения достоверно снизилось в обеих группах. При этом в основной группе оксалурия отсутствовала у всех детей, в группе сравнения сохранилась у 16,0%, $p<0,05$ (табл. 26).

Динамика числа детей с кристаллурией на 14 день от начала терапии

| Структура кристаллурии | основная группа n=46, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|-------|
| | До лечения n=46 | 14 день лечения n=46 | До лечения n=25 | 14 день лечения n=25 | |
| Оксалурия «+++» | 36 (78,3) | 0 (0,0**) | 17 (68,0) | 4 (16,0**) | <0,05 |
| Уратурия «+++» | 3 (6,5) | 1 (2,2) | 3 (12,0) | 0 (0,0) | >0,05 |
| Фосфатурия «+++» | 4 (8,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | >0,05 |
| Смешанная «+++» | 3 (6,5) | 1 (2,2) | 5 (20,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Поляризационная микроскопия мочи показала, что на 14 день лечения у всех детей, принимающих минеральную воду «Ключи», была практически одинаковая картина кристаллограмм: отсутствовали крупные, прямоугольные, яркоокрашенные кристаллы. Определялись мелкие кристаллы, слабой и умеренной интенсивности окраски, т.е. кристаллографическая картина фаций мочи была схожа с кристаллограммами здоровых детей (рис. 18, 19).

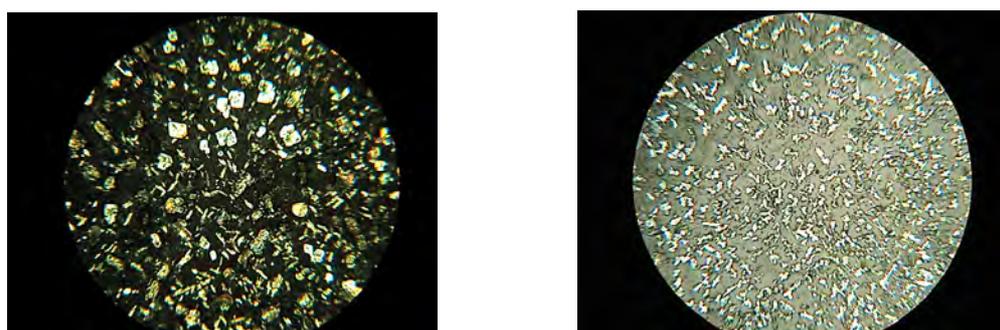


Рис. 18. Ребёнок Софья И., блет. Диагноз: хронический пиелонефрит, обострение, III степень активности
(слева – до лечения, справа – на 14 день лечения) x 25

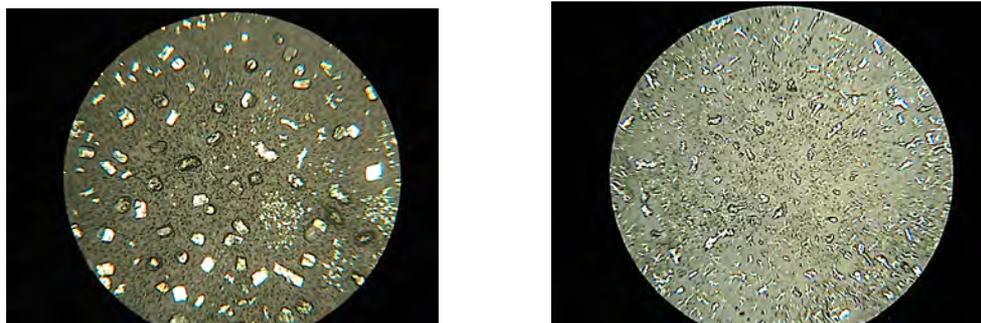


Рис. 19. Ребёнок Илья П., 9 лет. Диагноз: хронический пиелонефрит, обострение, II степень активности (слева – до лечения, справа – на 14 день лечения) x 25

Таким образом, проведённое кристаллооптическое исследование фаций мочи показало, что у детей с обострением хронического пиелонефрита с кристаллурией в результате проводимой комплексной терапии с включением минеральной водой «Ключи» наблюдается уменьшение многослойности структур, размеров и интенсивности окраски, что говорит о разрушении центров кристаллизации. Данный метод не является стандартизованным и требует дальнейшего изучения.

После выписки из стационара детям было рекомендовано продолжить соблюдение питьевого режима и диеты в зависимости от характера кристаллурии. Дети продолжили приём фурагина (общий курс 14 дней). Пациенты основной группы продолжили приём лечебно-столовой минеральной воды «Ключи» (общий курс 21 день). Все дети после выписки из стационара возобновили посещение детских образовательных учреждений.

Обследование, проведённое через один месяц после окончания терапии, показало, что все дети посещали детские образовательные учреждения. У пациентов основной группы изменений в анализах мочи (лейкоцитурии, протеинурии, микрогематурии и протеинурии) не было. В группе сравнения у 6 (30,0%) пациентов была выявлена лейкоцитурия (от 10 до 16 клеток в поле

зрения), у 10,0% – бактериурия (табл. 27), в связи с чем они оставались под наблюдением, было продолжено лечение фурагином (2 недели). Обследование, проведённое после окончания лечения фурагином изменений со стороны общего анализа крови и мочи не выявило.

Таблица 27

Динамика числа больных, имеющих изменения в общем анализе мочи через 30 дней после окончания терапии

| Показатели | основная группа, Абс., (%) | | группа сравнения, Абс., (%) | | p* |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------|
| | До лечения n=46 | Через 30 дней n=24 | До лечения n=25 | Через 30 дней n=20 | |
| Лейкоцитурия | 46 (100,0) | 0 (0,0**) | 25 (100,0) | 6 (30,0**) | <0,05 |
| Бактериурия | 46 (100,0) | 0 (0,0**) | 25 (100,0) | 4 (10,0**) | >0,05 |
| Микрогематурия | 13 (28,3) | 0 (0,0**) | 7 (28,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Протеинурия | 7 (15,2) | 0 (0,0**) | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Кристаллурия (++++) | 46 (100,0) | 0 (0,0**) | 25 (100,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Через 30 дней после окончания лечения кристаллурия на «++++» отсутствовала в обеих группах (рис. 20). До «+++» в основной группе кристаллурия выявлена у 10 (41,7%) детей, в группе сравнения – у 13 (65,0%, p>0,05). В основной группе после лечения минеральной водой «Ключи» сохранялась тенденция к более выраженному ощелачиванию мочи ($5,89 \pm 0,73$), в группе сравнения она составила $5,78 \pm 0,57$ (p>0,05).

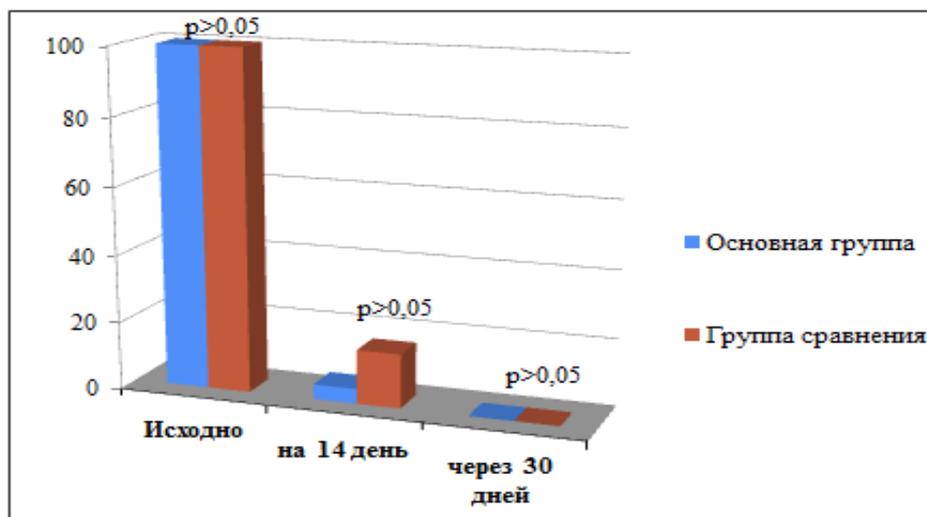


Рис. 20. Динамика числа детей с кристаллурией «+++» на фоне лечения

Биохимическое исследование сыворотки крови (кальций, фосфор, мочевая кислота, магний) и мочи (оксалаты, кальций, фосфор, мочевая кислота, магний) проведено у 24 детей, получивших курс минеральной воды «Ключи», и у 20 – группы сравнения.

В целом, после проведённого лечения, в основной группе выявлена тенденция к повышению уровня кальция крови с $2,30 \pm 0,33$ до $2,35 \pm 0,26$ ммоль/л ($p > 0,05$), что можно связать с тем, что минеральная вода «Ключи» относится к сульфатно-магниево-кальциевой группе с достаточным содержанием катионов кальция – 400-650 мг/дм³. Уровень фосфора и магния в сыворотке крови у детей обеих групп достоверно не изменился и был в пределах нормы (табл. 28).

Повышенный до лечения у 9 (19,5%) детей основной группы уровень мочевой кислоты в сыворотке крови остался повышенным у 3 (12,5%). Средний уровень мочевой кислоты в группе снизился с $256,48 \pm 74,99$ до $229,16 \pm 64,91$ мкмоль/л, $p = 0,015$. Повышенный до лечения у 4 (16,0%) детей группы сравнения уровень мочевой кислоты крови после лечения сохранился у одного ребёнка. Средний уровень мочевой кислоты в группе сравнения снизился с $261,17 \pm 64,84$ до $233,82 \pm 49,09$ мкмоль/л ($p = 0,001$).

Динамика биохимических показателей сыворотки крови после лечения

| Показатели | Норма | основная группа, M±m | | группа сравнения, M±m | | p* |
|---------------------------|--------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| | | До лечения n=46 | После лечения n=24 | До лечения n=25 | После лечения n=20 | |
| Кальций, ммоль/л | 2,35±0,02 | 2,30±0,33 | 2,35±0,26 | 2,31±0,13 | 2,31±0,12 | >0,05 |
| Фосфор, ммоль/л | 1,30±0,03 | 1,04±0,34 | 1,03±0,13 | 0,94±0,04 | 0,98±0,18 | >0,05 |
| Мочевая к-та, мкмоль/л | 220,34±45,62 | 256,48±74,99 | 229,16±64,91** | 261,17±64,84 | 233,82±49,09** | >0,05 |
| Магний, ммоль/л | 0,84±0,04 | 0,84±0,06 | 0,85±0,06 | 0,80±0,03 | 0,79±0,03 | >0,05 |

**p<0,05 – достоверность различий внутри группы

* p – достоверность различий между группами

Исходный уровень экскреции оксалатов в основной группе был повышен у 28 (60,9%) больных, после лечения остался повышенным у 14 (58,3%) детей, $p=0,027$, средний уровень гипероксалурии у этих детей снизился с $278,91 \pm 79,19$ до $190,11 \pm 10,12$ ммоль/24ч ($p=0,001$), а в целом в основной группе с $263,88 \pm 85,39$ до $192,22 \pm 41,52$ ммоль/24ч ($p=0,001$). В группе сравнения до лечения уровень экскреции оксалатов был повышен у 20 (92,0%) детей, после лечения сохранился повышенным у 13 (65,0%), $p=0,061$. Уровень гипероксалурии у этих детей незначительно снизился с $241,66 \pm 60,38$ до $230,91 \pm 53,75$ ммоль/24ч ($p=0,167$). Средний уровень экскреции оксалатов в группе сравнения снизился с $218,59 \pm 68,77$ до $210,0 \pm 56,15$ ммоль/24ч ($p=0,64$). Динамика экскреции солей представлена в таблице 29.

В основной группе повышенный до лечения у 6 (13,0%) пациентов уровень экскреции кальция после терапии сохранился повышенным у трёх детей, однако средний уровень гиперкальциурии у них снизился. В основной группе, т.е. после приёма минеральной воды «Ключи», наблюдается тенденция к незначительному повышению уровня кальция, как в сыворотке крови, так и в моче. Повышенный у 2 (8,0%) пациентов уровень экскреции кальция в группе сравнения после лечения пришёл в норму. Средний уровень экскреции кальция в группе сравнения снизился с $2,0 \pm 0,38$ до $1,71 \pm 0,27$ (табл. 29). Экскреция фосфора у всех детей до и после терапии была в пределах нормы.

Динамика показателей суточной экскреции солей через 1 месяц после лечения

| Показатели | Норма | основная группа, M±m | | группа сравнения, M±m | | p* |
|----------------------------|-------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-------|
| | | До лечения n=46 | После лечения n=24 | До лечения n=25 | После лечения n=20 | |
| Оксалаты, ммоль/24ч | 124,80±43,0 | 263,88±85,39 | 192,22±41,52** | 218,59±68,77 | 210,00±56,15 | <0,05 |
| Кальций, ммоль/24ч | 1,36±0,16 | 2,21±0,24 | 2,29±0,39 | 2,00±0,38 | 1,71±0,27** | <0,05 |
| Фосфор, ммоль/24ч | 15,43±1,16 | 14,85±4,82 | 16,52±2,47 | 16,58±4,17 | 16,54±4,38 | >0,05 |
| Мочевая к-та, ммоль/24ч | 1,70±0,07 | 1,80±0,57 | 1,20±0,55** | 2,34±1,02 | 2,11±0,70** | <0,05 |
| Магний, ммоль/24ч | 3,64±0,22 | 2,01±0,60 | 2,56±0,84*** | 2,21±1,01 | 2,31±0,94 | >0,05 |

*p – показатель сравнения между группами

p<0,001, *p<0,05 – показатель сравнения внутри группы

При поступлении уровень экскреции мочевой кислоты в основной группе был повышен у 6 (13,0%) больных, после лечения у всех детей пришёл в норму. В целом в основной группе произошло достоверное снижение среднего уровня экскреции мочевой кислоты с $1,8 \pm 0,57$ до $1,2 \pm 0,55$ ммоль/24ч ($p=0,001$). В группе сравнения повышенный до лечения у 4 (16,0%) пациентов уровень мочевой кислоты после лечения остался повышенным у одного ребёнка и составил 2,4 ммоль/24ч. Средний уровень экскреции мочевой кислоты в группе сравнения снизился с $2,34 \pm 1,02$ до $2,11 \pm 0,70$ ммоль/24ч ($p=0,02$).

До лечения уровень экскреции магния был снижен у 26 (56,5%) пациентов основной группы, после лечения остался сниженным – у 15 (62,5%), $p=0,371$, при этом уровень магния у них повысился с $1,9 \pm 0,5$ до $2,2 \pm 0,4$ ммоль/24ч ($p=0,027$), а средний уровень экскреции магния в группе повысился с $2,01 \pm 0,60$ до $2,56 \pm 0,84$ ммоль/24ч ($p=0,014$). В группе сравнения при поступлении гипوماгнииурия была зарегистрирована у 21 (84,0%) больных, средний уровень у них оставался $1,86 \pm 0,58$ ммоль/24ч, после лечения гипوماгнииурия сохранилась у 14 (70,0%) детей ($p=0,446$), уровень экскреции магния у них составил $2,06 \pm 0,89$ ммоль/24ч ($p=0,736$). После лечения в группе сравнения наблюдалось лишь незначительное повышение экскреции магния с $2,21 \pm 1,01$ до $2,31 \pm 0,94$ ммоль/24ч ($p=0,917$).

Оценена информативность креатининового коэффициента у 30 детей, получивших курс минеральной воды «Ключи» (табл. 30), проведён его расчёт, который показал, что повышенный при поступлении у 10,0% детей U Ca / Cr коэффициент после терапии остался повышенным у 5,0%, повышенный у 6,7% больных U Мочев.к / Cr коэффициент сохранился повышенным у 5,0%. Отмечено повышение уровня U Mg / Cr коэффициента ($p=0,050$) и уменьшение числа детей со сниженным U Mg / Cr коэффициентом с 50,0% до 20,0% ($p=0,065$).

Динамика показателей экскреции кальция, мочевой кислоты и магния по креатининовому коэффициенту через 30 дней после окончания терапии у детей основной группы

| Показатель | При поступлении, n=30 | Через 30 дней, n=20 | p* |
|----------------|--------------------------|------------------------|-------|
| | M±m | M±m | |
| U Ca / Cr | 0,44±0,26 | 0,50±0,20 | 0,174 |
| U Мочев.к / Cr | 0,36±0,15 | 0,34±0,15 | 0,196 |
| U Mg / Cr | 0,63±0,21 | 0,79±0,12 | 0,050 |

*p – достоверность различий до и после лечения (по критерию Стьюдента)

Анализ корреляционных связей между рассчитанными КК и показателями исследуемых веществ в биологических средах выявил наличие положительных корреляций:

- между кальцием сыворотки крови и U Ca / Cr коэффициентом ($r=0,4$; $p=0,010$);
- между мочевой кислотой крови и U Мочев.к / Cr коэффициентом ($r=0,5$; $p=0,002$).

Кроме того, корреляционный анализ показал, что у детей основной группы снижение суточной экскреции магния сопровождалось повышением U Ca / Cr ($r=-0,360$; $p=0,055$) (табл. 31). Наши данные подтверждают исследования, проведённые А.И. Ни и соавт. (2004), которые выявили отрицательные корреляционные связи между суточной экскрецией кальция и U Mg/ Ur Cr.

Корреляции показателей креатининовых коэффициентов с суточной экскрецией исследуемых веществ у детей основной группы

| Показатель | U Ca / Cr | U Мочев.к / Cr | U Mg / Cr |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Кальций, ммоль/24ч | r=-0,198 p=0,302 | r=0,081 p=0,676 | r=-0,166 p=0,387 |
| Мочевая кислота, ммоль/24ч | r=-0,215 p=0,270 | r=0,175 p=0,362 | r=0,019 p=0,921 |
| Магний, ммоль/24ч | r=-0,360 p=0,055 | r=-0,080 p=0,678 | r=0,150 p=0,436 |
| Оксалаты, ммоль/24ч | r=-0,267 p=0,206 | r=-0,237 p=0,263 | r=-0,222 p=0,296 |

Мы не выявили положительной корреляции между суточной экскрецией исследуемых веществ (кальций, мочевая кислота, магний) и соответствующим креатининовым коэффициентом (U Ca / Cr, U Мочев.к / Cr, U Mg / Cr). Однако метод определения креатининового коэффициента может быть использован у детей раннего возраста, т.к. у данного контингента возникают трудности сбора суточной мочи.

С целью дальнейшей оценки эффективности проведённого лечения прослежен катамнез 32 детей (18 детей основной группы и 14 детей группы сравнения) через 6 месяцев после окончания лечения. Все дети посещали детские учреждения, состояние у всех детей расценивалось как удовлетворительное.

За этот период у 2 детей (11,1%) основной группы и у 4-х (28,6%) группы сравнения (p=0,423) лабораторно диагностировано при диспансерном наблюдении обострение пиелонефрита.

Длительность ремиссии в основной группе составила $4,5 \pm 0,7$ месяцев, в группе сравнения $2,0 \pm 1,4$ месяцев (p=0,044).

У всех детей с рецидивом заболевания не было клинических проявлений, однако в общем анализе мочи выявлены изменения в виде лейкоцитурии (от 8 до 30 клеток в поле зрения) и бактериурии (от «++» до «+++»). Микрогематурии и

протеинурии не было. Все дети с обострением пиелонефрита получили лечение у нефролога по месту жительства с положительной клинико-лабораторной динамикой.

Через 6 месяцев у детей, получивших курс антибактериальной терапии с минеральной водой «Ключи», в мочевом осадке кристаллурия отсутствовала у 77,8%, в группе сравнения – у 35,7% ($p=0,041$). Кристаллурия на «+» и «++» зарегистрирована у 11,1% детей основной группы и у 28,6% – группы сравнения ($p=0,416$). Кристаллурия на «+++» была у 11,1% детей основной группы и у 35,7% – группы сравнения, $p=0,215$ (рис. 21).

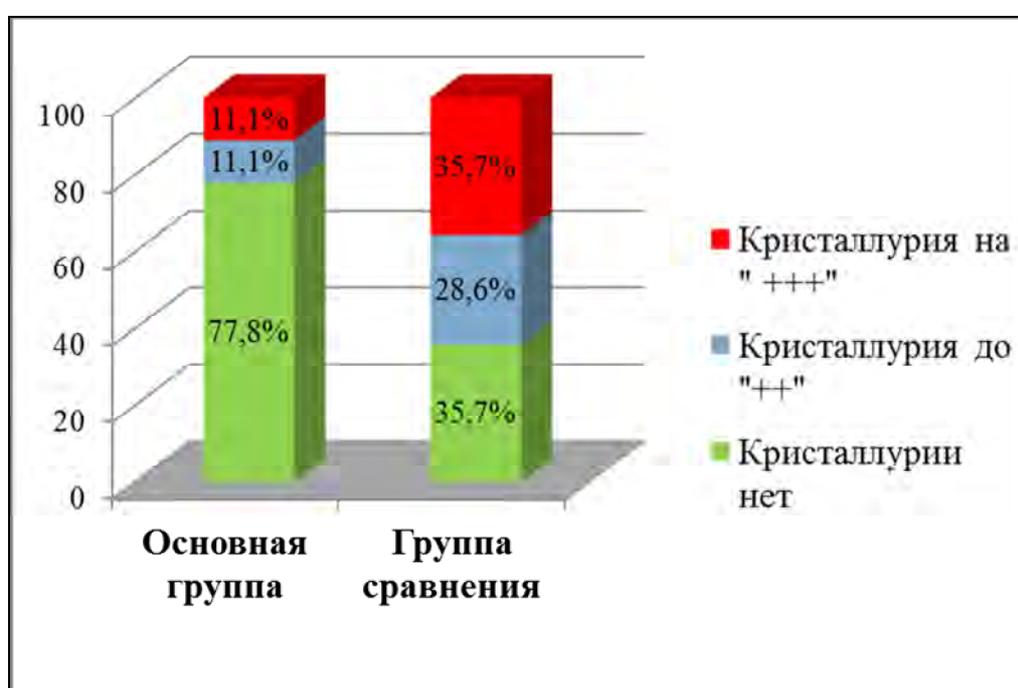


Рис. 21. Выраженность кристаллурии у детей через 6 месяцев после терапии

Сравнительная динамика числа детей с кристаллурией на «+++» в зависимости от схемы терапии обострения пиелонефрита отражена на рисунке 22.

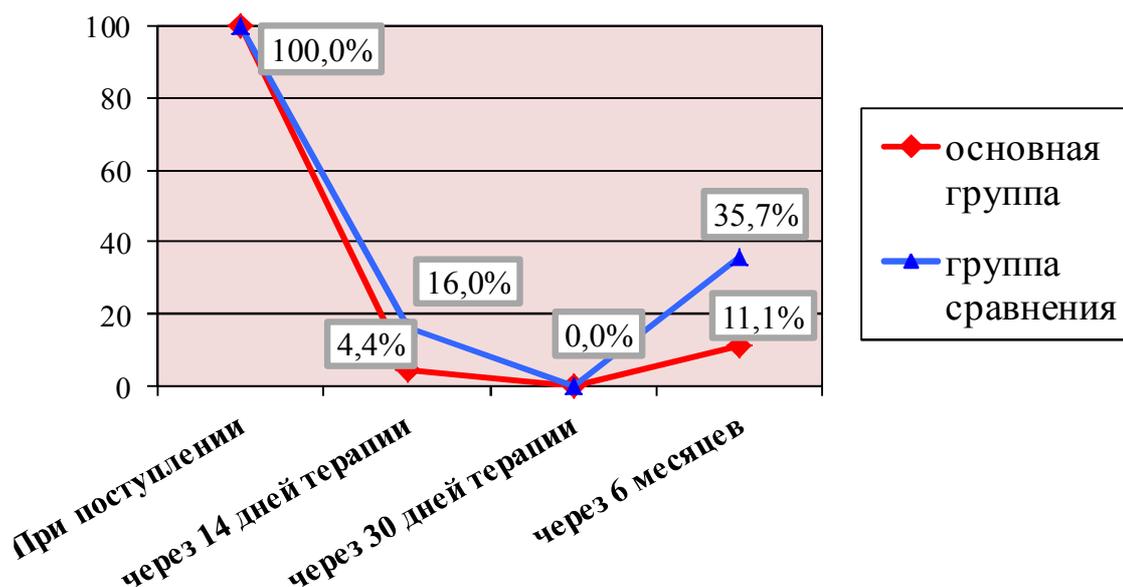


Рис. 22. Динамика числа детей с кристаллурией на «+++» (%)

Клинический пример № 1

Больная К., 5 лет, находилась на лечении в нефрологическом отделении МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина.

Основной диагноз: Хронический необструктивный пиелонефрит, период обострения, II степень активности. ПНо.

Сопутствующие диагнозы: Гиперурикозурия. Гиперкальциурия. Микрогематурия.

Из анамнеза жизни: девочка от 1 беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза, урогенитальной инфекции матери (вульвит), анемии 1 степени. Масса тела при рождении 3220 грамм, длина тела 52 см. На грудном вскармливании находилась с рождения до 18 месяцев.

Из анамнеза заболевания: впервые изменения в анализах мочи с 2х-летнего возраста в виде эпизодов уратной кристаллурии на «+++». Дебют инфекции мочевой системы зарегистрирован в 3 года. В последующем не менее трёх обострений пиелонефрита в год: лейкоцитурия, бактериурия и кристаллурия (преимущественно уратная). УЗИ органов мочевой системы в 2

года – каликоэктазия справа (размер верхней чашечки 3,7 мм). За две недели до поступления в стационар перенесла острую респираторную инфекцию, получала противовирусное лечение (анаферон в таблетках – перорально).

За 2 дня до поступления в стационар появились жалобы на повышение температуры до 38,0°C, снижение аппетита, слабость, боли в животе (дома принимала нурофен).

Объективно: состояние средней тяжести, температура тела 37,6°C, аппетит снижен, интоксикационный синдром выражен умеренно. Физическое развитие нормальное: масса тела 18,5 кг – 4 коридор, рост 108 см – 4 коридор.

Телосложение правильное. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, тургор кожи сохранён. Зев спокойный. Язык влажный, чистый. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 22 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 102 в минуту. Живот при поверхностной пальпации мягкий, болезненный в околопупочной области. Печень и селезёнка не увеличены. Пальпация над лоном слегка болезненная. Симптом сотрясения поясничной области умеренно положительный с обеих сторон (симптом Пастернацкого положительный «+++»). Мочеиспускания свободные до 8 раз в сутки, цвет мочи светло-жёлтый с неприятным запахом. Стул регулярный, оформлен.

Лабораторно-инструментальные данные:

В общем анализе крови при поступлении: эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 116 г/л, цветовой показатель 0,83, лейкоциты $14,2 \times 10^9/л$, эозинофилы 3,0%, палочкоядерные нейтрофилы 6,0%, сегментоядерные нейтрофилы 46,0%, лимфоциты 40,0%, моноциты 5,0%, СОЭ – 26 мм/ч.

Биохимическое исследование сыворотки крови: СРП 31 мг/л, кальций общий 2,28 ммоль/л, мочевая кислота 186,24 мкмоль/л, креатинин 46 мкмоль/л, мочевины 4,2 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца 114 мл/мин.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1019, рН-5.0, белок 0,063 г/л, лейкоциты 14-38 в поле зрения, эритроциты 6-10 в поле зрения, бактерии «++», ураты «+++». Кристаллооптическая картина фации мочи характеризовалась

наличием крупных, яркоокрашенных микрокристаллов, преимущественно прямоугольной формы (рис. 23).

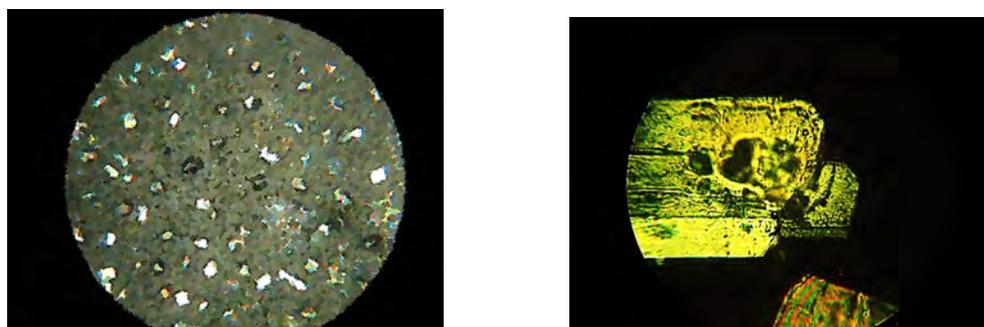


Рис. 23. Фрагмент фации мочи при поступлении в стационар (увеличение: слева x 25, справа x 400)

Проба Нечипоренко с фазово-контрастной микроскопией мочи: лейкоциты – 45200 в 1 мл, эритроциты – 4500 в 1 мл; изменённые эритроциты – 25,0%, неизменённые эритроциты – 75,0%.

Исследование суточной экскреции солей: оксалаты 160 ммоль/24ч (норма до 170 ммоль/24ч), кальций 2,2 ммоль/24ч (норма до 1,7 ммоль/24ч), мочевиная кислота 2,6 ммоль/24ч (норма до 1,7 ммоль/24ч), фосфор 16 ммоль/24ч (норма до 42 ммоль/24ч), магний 2,6 ммоль/24ч (норма 3-5 ммоль/24ч).

Посев мочи – *E. Coli* $\times 10^4$ КОЕ/мл (чувствительность: амикацин, цефотаксим, цефиксим, фурадонин, фурагин).

УЗИ почек – каликоэктазия справа 5 мм.

Микционная цистография: контуры мочевого пузыря ровные, верхний на уровне S3. Видимые отделы уретры не изменены. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс не выявлен.

Внутривенная урография: контрастирование было своевременное, паренхиматозный слой сохранён, чашечно-лоханочные системы сформированы правильно, справа лёгкая дилатация верхней чашечки. Мочеточники тоничны.

Общий анализ крови через 7 дней: эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 118 г/л, цветовой показатель 0,83, лейкоциты $10,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы 2,0%,

палочкоядерные нейтрофилы 4,0%, сегментоядерные нейтрофилы 46,0%, лимфоциты 43,0%, моноциты 5,0%, СОЭ – 19 мм/ч.

Общий анализ мочи через 7 дней: относительная плотность 1017, рН-6.0, белок отрицательный, лейкоциты 8-14 в поле зрения, эритроциты 3-7 в поле зрения, бактерии «+», ураты «++».

Общий анализ крови на 14 день пребывания в стационаре: эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 120 г/л, цветовой показатель 0,84, лейкоциты $10,4 \times 10^9/л$, эозинофилы 2,0%, палочкоядерные нейтрофилы 2,0%, сегментоядерные нейтрофилы 46,0%, лимфоциты 45,0%, моноциты 5,0%, СОЭ – 8 мм/ч.

Общий анализ мочи на 14 день: относительная плотность 1016, рН-6.0, белок отрицательный, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эритроциты 0-1 в поле зрения, бактерии отсутствуют, мочевиная кислота «+».

На 14 день лечения в стационаре кристаллооптическая картина мочи характеризовалась наличием большого количества микрокристаллов, умеренно интенсивной окраски (рис. 24).

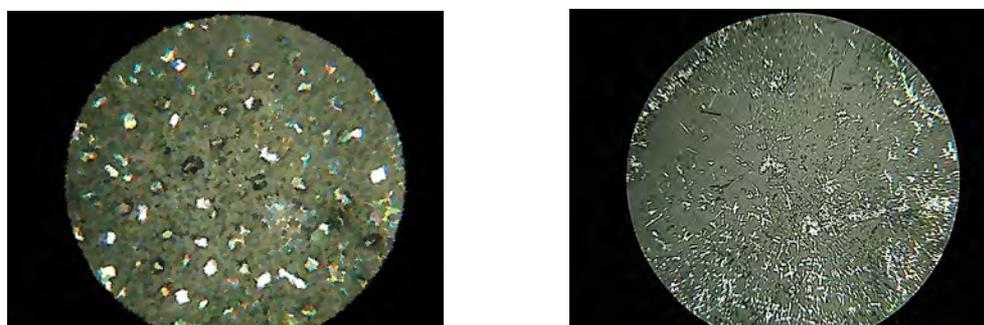


Рис. 24. Фрагмент кристаллограммы мочи в динамике. х25

Как видно из рисунка 21, на фоне проводимой терапии с минеральной водой «Ключи» наблюдается значительное уменьшение размеров кристаллов, что свидетельствует об уменьшении слоистости структуры, т.е. разрушении центров кристаллизации.

Лечение: достаточный питьевой режим (не менее 1,0 л /24ч).

Диета – стол № 5.

Исключаются из рациона: бульоны, жирные и острые блюда, копчёности, сосиски, колбасы, горох, фасоль, кислые сорта фруктов и ягод, газированные напитки, шоколад.

Ограничиваются: жирные сорта мяса и рыбы, сливочное масло, натуральные соки прямого отжима, торты.

Разрешаются: все виды круп, хлеб пшеничный и ржаной, выпечка, растительное масло, бананы, персики, некрепкий чай, сахар, варенье из сладких ягод и фруктов, блюда из картофеля, кабачков, тыквы.

Медикаментозная терапия: при поступлении – первые 5 дней амикацин внутримышечно (10 мг/кг массы тела 2 раза в день), затем в течение 7 дней цефиксим перорально (сироп, 8 мг/кг массы тела в сутки, в 2 приёма). После антибиотикотерапии с 13 дня перорально фурагин (6 мг/кг массы тела в сутки, в два приёма с дальнейшим продолжением амбулаторно, курс 14 дней).

С 3 дня поступления в стационар девочка получала минеральную воду «*Ключи*» из расчёта 5 мл/кг массы тела, комнатной температуры, 3 раза в день, за 30 минут до еды, продолжительность курса – 3 недели (с дальнейшим приёмом воды амбулаторно).

Девочка выписана из нефрологического отделения с улучшением на 15 день с момента поступления в стационар под наблюдение педиатра и нефролога по месту жительства. Рекомендовано продолжить диетотерапию, приём минеральной воды (общий курс 3 недели), фурагина (общий курс 14 дней).

Через один месяц после окончания терапии общий анализ мочи без патологии, кристаллурии не выявлено.

Биохимическое исследование сыворотки крови: кальций 2,26 ммоль/л, мочевиная кислота 160,5 мкмоль/л.

Показатели суточной экскреции солей: наблюдается снижение экскреции оксалатов (150 ммоль/24ч), кальция (2,17 ммоль/24ч) и мочевиной кислоты (1,2 ммоль/24ч) и повышение экскреции магния (3,2 ммоль/24ч). Уровень экскреции фосфора составил 15,6 ммоль/24ч.

В течение одного года наблюдения у девочки эпизодов обострения пиелонефрита не было. Общий анализ мочи через 1, 3, 6 месяцев после выписки из стационара в норме, оксалатная кристаллурия в общем анализе мочи на «+».

Резюме: включение минеральной воды «Ключи» в комплексную терапию обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, способствует не только более выраженной положительной динамике клинических и лабораторных показателей, но и приводит к более выраженному и стойкому снижению кристаллурии, снижению экскреции оксалатов и повышению экскреции магния с мочой.

5.2. Сравнительная эффективность препаратов нитрофуранового ряда в терапии пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии

Проведена сравнительная оценка эффективности препаратов нитрофуранового ряда фурамаг и фурагин в терапии хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии. Обследовано две группы детей.

Пациенты основной группы ($n=25$) получали антибактериальную терапию. После окончания антибиотикотерапии больным назначался *фурамаг* (из расчёта 6 мг/кг массы тела в сутки перорально, в 2 приёма, курс 14 дней).

Пациенты группы сравнения ($n=25$) также получали аналогичный курс антибиотикотерапии. После окончания антибиотикотерапии детям назначался *фурагин* (из расчёта 6 мг/кг массы тела в сутки перорально, в 2 приёма, курс 14 дней).

При поступлении в стационар всем пациентам назначена диета № 5 в зависимости от вида кристаллурии и обильный питьевой режим.

Группы сопоставимы по полу, возрасту, степени активности воспалительного процесса.

Основным клиническим проявлением был интоксикационный синдром (100,0%), затем болевой синдром (66,0%) и дизурический (68,0%).

Продолжительность пребывания детей в стационаре в среднем составила $15,76 \pm 1,24$ дней, с дальнейшим продолжением курса уросептической терапии (фурамаг, фурагин) амбулаторно.

Динамику клинических симптомов оценивали ежедневно, лабораторные показатели – при поступлении, на 7 и 14 день лечения в стационаре, а также через 30 дней после окончания курса терапии нитрофуранами.

При поступлении в стационар состояние детей обеих групп расценено как тяжёлое у 34,0%, у 32,0% – среднетяжёлое, у 34,0% – удовлетворительное.

К 7 дню антибиотикотерапии состояние пациентов в обеих группах расценивалось как удовлетворительное, субфебрильная температура сохранялась лишь у 12,0% группы сравнения (табл. 32).

Таблица 32

Динамика клинических проявлений у детей через 7 дней от начала терапии

| Клинические проявления | основная группа (n=25), Абс., (%) | | группа сравнения (n=25), Абс., (%) | | p* |
|------------------------|---|-----------------|--|-----------------|-------|
| | до лечения | через 7 дней | до лечения | через 7 дней | |
| Повышение температуры | 25 (100,0) | 0 (0,0**) | 25 (100,0) | 3 (12,0) | >0,05 |
| Болевой синдром | 16 (64,0) | 1 (4,0**) | 17 (68,0) | 2 (8,0**) | >0,05 |
| Дизурический синдром | 18 (72,0) | 4 (16,0**) | 16 (64,0) | 5 (20,0**) | >0,05 |
| ССПО положительный | 9 (36,0) | 1 (4,0**) | 8 (32,0) | 2 (8,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

К окончанию антибиотикотерапии состояние у всех больных расценивалось как удовлетворительное, детей с повышением температуры тела не было (табл. 33).

Динамика клинических проявлений у детей через 14 дней от начала терапии

| Клинические проявления | основная группа (n=25), Абс., (%) | | группа сравнения (n=25), Абс., (%) | | p* |
|------------------------|---|------------------|--|------------------|-------|
| | до лечения | через 14 дней | до лечения | через 14 дней | |
| Повышение температуры | 25 (100,0) | 0 (0,0**) | 25 (100,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Болевой синдром | 16 (64,0) | 1 (4,0**) | 17 (68,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Дизурический синдром | 18 (72,0) | 4 (16,0**) | 16 (64,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| ССПО положительный | 9 (36,0) | 1 (4,0**) | 8 (32,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Анализ лабораторных данных показал, что к 7 дню лечения лейкоцитоз сохранился у 28,0% больных основной группы, в группе сравнения – у 24,0% (табл. 34). Средний уровень лейкоцитов снизился в основной группе с $10,76 \pm 2,5$ до $9,64 \pm 1,26 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$), в группе сравнения – с $11,7 \pm 2,76$ до $9,88 \pm 1,16 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). В обеих группах отмечено достоверное снижение СОЭ.

Таблица 34

Динамика числа больных, имеющих изменения в гемограмме на 7 день терапии

| Показатели | основная группа n=25, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|---------------|---------------------------------------|-----------------|--|-----------------|-------|
| | до лечения | через 7 дней | до лечения | через 7 дней | |
| Лейкоцитоз | 9 (36,0) | 7 (28,0) | 8 (32,0) | 6 (24,0) | >0,05 |
| Нейтрофилёз | 5 (20,0) | 3 (12,0**) | 4 (16,0) | 4 (16,0) | >0,05 |
| П/я сдвиг | 4 (16,0) | 3 (4,0) | 4 (16,0) | 2 (8,0) | >0,05 |
| Ускорение СОЭ | 15 (60,0) | 5 (20,0**) | 14 (56,0) | 6 (24,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

На 14 день терапии только у двух пациентов основной группы отмечен незначительный лейкоцитоз и повышенная СОЭ, в группе сравнения данные показатели сохранились повышенными у трёх детей (табл. 35).

Таблица 35

Динамика числа больных, имеющих изменения в гемограмме
через 14 дней от начала терапии

| Показатели | основная группа n=25, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|---------------|---------------------------------------|------------------|--|------------------|-------|
| | до лечения | через 14 дней | до лечения | через 14 дней | |
| Лейкоцитоз | 9 (36,0) | 2 (8,0**) | 8 (32,0) | 3 (12,0**) | >0,05 |
| Нейтрофилёз | 5 (20,0) | 0 (0,0**) | 4 (16,0) | 1 (4,0) | >0,05 |
| П/я сдвиг | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Ускорение СОЭ | 15 (60,0) | 2 (8,0**) | 14 (56,0) | 3 (12,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

При поступлении в общем анализе мочи у всех пациентов выявлена лейкоцитурия нейтрофильного характера (количество лейкоцитов от 10 до сплошь в поле зрения) и бактериурия (от «++» до «++++»). К 7 дню терапии число детей с лейкоцитурией и бактериурией достоверно снизились в обеих группах (табл. 36). В основной группе у детей исчезли микрогематурия и протеинурия, в группе сравнения незначительная микрогематурия (5-7 эритроцитов в п/з) сохранилась у одного ребёнка (p>0,05). Реакция мочи в основной группе повысилась с 5,65±0,52 до 5,68±0,50 (p>0,05), в группе сравнения – с 5,60±0,57 до 5,64±0,55 (p>0,05). Кристаллурия на «+++» определялась у 13 (52,0%) детей основной группы и у 15 (60,0%) группы сравнения (p=0,776).

Динамика числа больных, имеющих изменения в общем анализе мочи
через 7 дней от начала терапии

| Показатели | основная группа n=25, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------|--|-----------------|-------|
| | до лечения | через 7 дней | до лечения | через 7 дней | |
| Лейкоцитурия | 25 (100,0) | 16,0** | 25 (100,0) | 5 (20,0**) | >0,05 |
| Бактериурия | 25 (100,0) | 16,0** | 25 (100,0) | 5 (20,0**) | >0,05 |
| Микрогематурия | 8 (32,0) | 0 (0,0**) | 7 (28,0) | 1 (4,0) | >0,05 |
| Протеинурия | 7 (28,0) | 0 (0,0**) | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Кристаллурия | 25 (100,0) | 13 (52,0) | 25 (100,0) | 15 (60,0) | |
| Структура кристаллурии | | | | | |
| Оксалурия «+++» | 18 (72,0) | 11 (44,0**) | 17 (68,0) | 10 (40,0**) | >0,05 |
| Уратурия «+++» | 2 (8,0) | 2 (8,0) | 3 (12,0) | 5 (20,0) | >0,05 |
| Фосфатурия «+++» | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | >0,05 |
| Смешанная «+++» | 5 (20,0) | 0 (0,0**) | 5 (20,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Через две недели терапии в общем анализе мочи сохранилась незначительная лейкоцитурия у четырёх детей в основной группе и у одного ребёнка в группе сравнения (табл. 37).

Таблица 37

Динамика числа больных, имеющих изменения в общем анализе мочи через 14
дней от начала терапии

| Показатели | основная группа n=25, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|----------------|---------------------------------------|------------------|--|------------------|-------|
| | до лечения | через 14 дней | до лечения | через 14 дней | |
| Лейкоцитурия | 25 (100,0) | 4 (16,0**) | 25 (100,0) | 1 (4,0**) | >0,05 |
| Бактериурия | 25 (100,0) | 1 (4,0**) | 25 (100,0) | 1 (4,0**) | >0,05 |
| Микрогематурия | 8 (32,0) | 0 (0,0**) | 7 (28,0) | 1 (4,0) | >0,05 |
| Протеинурия | 7 (28,0) | 0 (0,0**) | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы на фоне лечения

*p – достоверность различий между группами на фоне лечения

К 14 дню лечения кристаллурия отсутствовала у 72,0% детей основной группы и у 64,0% – группы сравнения ($p>0,05$). Кристаллурия на «+++» зарегистрирована у 16,0% детей основной группы и у 16,0% – группы сравнения (табл. 38). Кристаллурия на «++» была у 12,0% основной группы и у 20,0% группы сравнения ($p>0,05$).

Таблица 38

Динамика числа детей с кристаллурией на 14 день от начала терапии

| Структура Кристаллурии | основная группа n=25, Абс., (%) | | группа сравнения n=25, Абс., (%) | | p* |
|------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|-------|
| | До лечения n=25 | 14 день лечения n=25 | До лечения n=25 | 14 день лечения n=25 | |
| Оксалурия «+++» | 18 (72,0) | 4 (16,0**) | 17 (68,0) | 4 (16,0**) | >0,05 |
| Уратурия «+++» | 2 (8,0) | (0,0) | 3 (12,0) | 0 (0,0) | >0,05 |
| Фосфатурия «+++» | 0 (0,0) | (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | >0,05 |
| Смешанная «+++» | 5 (20,0) | (0,0**) | 5 (20,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Таким образом, к 14 дню лечения в стационаре дети получили $10,82\pm 0,47$ дней антибиотиков и $4,94\pm 0,77$ дней нитрофуранов, по всем показателям в обеих группах была достоверная положительная динамика без достоверных различий показателей между группами на 14 день лечения.

Нежелательных явлений на фоне приёма фурамага не наблюдалось. У двух пациентов после начала лечения фурагином в течение первых дней были жалобы на тошноту, тем не менее, терапия была продолжена и в последующие дни нежелательных явлений не отмечалось.

После выписки из стационара детям обеих групп было рекомендовано продолжить соблюдение питьевого режима и диеты в зависимости от вида кристаллурии, дети основной группы продолжили приём фурамага, группы сравнения – фурагин, в общей сложности до 2-х недель. Все дети возобновили посещение детских образовательных учреждений.

Через один месяц после окончания лечения нитрофуранами состояние у всех детей было удовлетворительное. Жалоб не предъявляли. Однако у 7 детей основной группы (35,0%) и у 6 – группы сравнения (30,0%) в анализах мочи выявлены общевоспалительные изменения без клинических проявлений. Мочевой синдром проявлялся лейкоцитурией (от 10 до 12 клеток в поле зрения) и бактериурией «++». Микрогематурии и протеинурии в обеих группах не было (табл. 39). Этим детям было продолжено лечение ещё в течение 2-х недель фурагином. После чего анализы мочи были в норме.

Таблица 39

Динамика числа больных, имеющих изменения в общем анализе мочи
через 30 дней после окончания терапии

| Показатели | основная группа Абс., (%) | | группа сравнения Абс., (%) | | p* |
|--------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------|
| | До лечения n=25 | Через 30 дней n=20 | До лечения n=25 | Через 30 дней n=20 | |
| Лейкоцитурия | 25 (100,0) | 35,0** | 25 (100,0) | 30,0** | >0,05 |
| Бактериурия | 25 (100,0) | 20,0** | 25 (100,0) | 10,0** | >0,05 |
| Микрогематурия | 8 (32,0) | 0 (0,0**) | 7 (28,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Протеинурия | 7 (28,0) | 0 (0,0**) | 4 (16,0) | 0 (0,0**) | >0,05 |
| Кристаллурия (+++) | 25 (100,0) | 0 (0,0**) | | 0 (0,0**) | >0,05 |
| | **p<0,05 | | **p<0,05 | | |

**p – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Анализ динамики кристаллурии показал, что кристаллурия на «+++» и более у детей обеих групп не зарегистрирована (рис. 25). Кристаллурия на «+» и «++» была у 45,0% детей, получивших курс фурамага и у 65,0% детей, получивших курс фурагина ($p > 0,05$). Реакция мочи у детей основной группы составила $6,09 \pm 0,67$ ($p = 0,05$), в группе сравнения $5,78 \pm 0,57$ ($p = 0,564$).

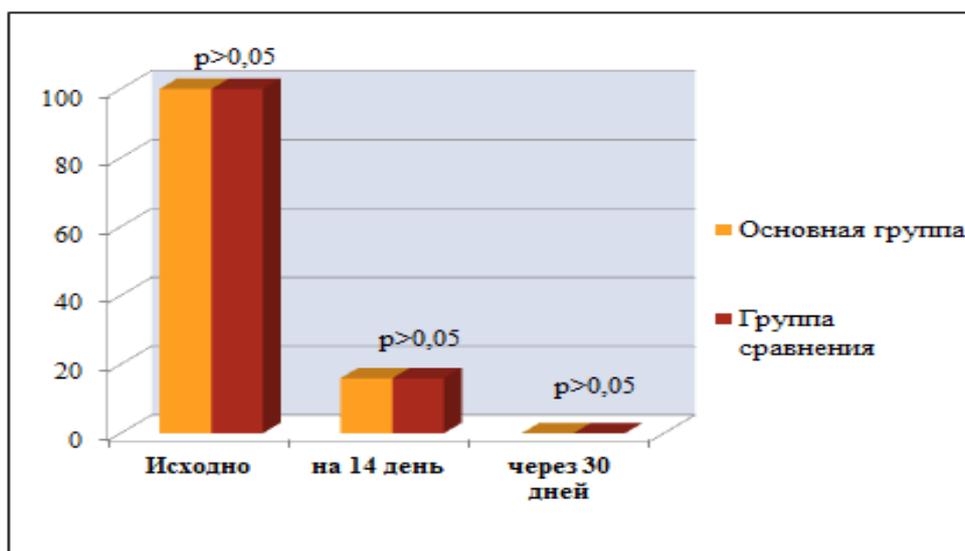


Рис. 25. Динамика числа детей с кристаллурией «+++» на фоне лечения

Исследование показателей сыворотки крови (кальций, фосфор, мочева кислота, магний) и мочи (кальций, фосфор, мочева кислота, магний, оксалаты), проведённое у 20 детей основной группы и у 20 – группы сравнения.

Повышения уровня кальция и фосфора в сыворотке крови до и после терапии у детей обеих групп не было (табл. 40).

Уровень мочевои кислоты повышенный до лечения у 3 (12,0%) детей основной группы и у 4 (16,0%) – группы сравнения после терапии у всех детей пришёл в норму. Средний уровень мочевои кислоты в основной группе снизился с $256,39 \pm 54,65$ до $224,99 \pm 42,97$ мкмоль/л ($p=0,004$), в группе сравнения – с $261,17 \pm 64,84$ до $233,82 \pm 49,09$ мкмоль/л ($p=0,001$).

После лечения фурамагом выявлена тенденция к повышению магния в сыворотке крови с $0,86 \pm 0,08$ до $0,93 \pm 0,13$ ммоль/л. В группе сравнения достоверного повышения уровня магния не было (табл. 40). Таким образом, в основной группе магний сыворотки крови после терапии стал достоверно выше, чем в группе сравнения.

Динамика биохимических показателей сыворотки крови после лечения

| Показатели | Норма | основная группа, M±m | | группа сравнения, M±m | | p* |
|---------------------------|--------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| | | До лечения n=25 | После лечения n=20 | До лечения n=25 | После лечения n=20 | |
| Кальций, ммоль/л | 2,35±0,02 | 2,32±0,14 | 2,32±0,15 | 2,31±0,13 | 2,31±0,12 | >0,05 |
| Фосфор, ммоль/л | 1,30±0,03 | 0,96±0,16 | 0,95±0,29 | 0,94±0,04 | 0,98±0,18 | >0,05 |
| Мочевая к-та, мкмоль/л | 220,34±45,62 | 256,39±54,65 | 224,99±42,97** | 261,17±64,84 | 233,82±49,09** | >0,05 |
| Магний, ммоль/л | 0,84±0,04 | 0,86±0,08 | 0,93±0,13 | 0,80±0,03 | 0,79±0,03 | <0,05 |

**p<0,05 – достоверность различий внутри группы

*p – достоверность различий между группами

Проведён анализ суточной экскреции оксалатов, кальция, фосфора, мочевой кислоты и магния.

В основной группе у 20 (80,0%) детей при поступлении была выявлена гипероксалурия, уровень оксалатов у них составил $249,98 \pm 54,12$ ммоль/24ч, после лечения повышенный уровень оксалатов сохранился у 11 (55,0%) детей и составил у них $203,12 \pm 43,22$ ммоль/24ч ($p=0,001$). Средний уровень оксалатов в группе снизился с $223,36 \pm 60,68$ до $189 \pm 39,46$ ммоль/24ч, $p=0,001$ (табл. 41). Такой выраженный положительный эффект можно объяснить тем, что магний, который входит в состав фурамага, обладает ингибирующим эффектом в отношении кальция и оксалатов, тем самым снижает уровень экскреции оксалатов [185, 247, 253].

В группе сравнения повышенная экскреция оксалатов сохранилась у 13 (65,0%) из 23 (92,0%) детей, уровень гипероксалурии у них снизился с $241,66 \pm 0,58$ ммоль/24ч до $230,91 \pm 53,75$ ммоль/24ч ($p=0,167$). Средний уровень экскреции оксалатов в группе снизился с $218,59 \pm 68,77$ до $210,0 \pm 56,15$ ммоль/24ч ($p=0,64$).

Гиперкальциурия до лечения определялась у 2 (8,0%) пациентов основной группы, после терапии уровень экскреции кальция у всех детей был в норме, при этом средний уровень экскреции кальция в группе снизился с $2,19 \pm 0,43$ до $2,01 \pm 0,47$ ммоль/24ч ($p=0,002$). В группе сравнения гиперкальциурия была у 2 (8,0%) больных до лечения ($2,5 \pm 0,14$ ммоль/24ч), после терапии уровень экскреции кальция у всех детей также пришёл в норму и составил $1,98 \pm 0,34$ ммоль/24ч. Средний уровень экскреции кальция в группе снизился с $2,0 \pm 0,38$ до $1,71 \pm 0,27$ ($p=0,001$), т. е. в обеих группах уровень экскреции кальция достоверно снизился (табл. 41).

Экскреция фосфора у детей обеих групп до и после терапии была в пределах нормы.

Повышенный уровень экскреции мочевой кислоты, выявленный у 5 (20,0%) детей основной группы, после терапии у них пришёл в норму. Средний уровень экскреции мочевой кислоты в группе снизился с $2,13 \pm 0,70$ до $1,92 \pm 0,54$ ммоль/24ч

($p=0,01$). В группе сравнения до лечения гиперурикурия зарегистрирована у 4 (16,0%) пациентов, после терапии сохранилась у одного ребёнка. Средний уровень экскреции мочевой кислоты также в группе достоверно снизился с $2,34\pm 1,02$ до $2,11\pm 0,70$, $p=0,02$ (табл. 41).

Динамика показателей суточной экскреции солей через один месяц после лечения

| Показатели | Норма | основная группа, M±m | | группа сравнения, M±m | | p* |
|----------------------------|-------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-------|
| | | До лечения n=25 | После лечения n=20 | До лечения n=25 | После лечения n=20 | |
| Оксалаты, ммоль/24ч | 124,80±43,0 | 223,36±60,68 | 189,00±39,46** | 218,59±68,77 | 210,00±56,15 | <0,05 |
| Кальций, ммоль/24ч | 1,36±0,16 | 2,19±0,43 | 2,01±0,47** | 2,00±0,38 | 1,71±0,27** | <0,05 |
| Фосфор, ммоль/24ч | 15,43±1,16 | 17,63±4,00 | 15,61±4,12*** | 16,58±4,17 | 16,54±4,38 | <0,05 |
| Мочевая к-та, ммоль/24ч | 1,70±0,07 | 2,13±0,70 | 1,92±0,54*** | 2,34±1,02 | 2,11±0,70*** | >0,05 |
| Магний, ммоль/24ч | 3,64±0,22 | 2,18±0,57 | 2,82±0,60*** | 2,21±1,01 | 2,31±0,94 | <0,05 |

*p – достоверность различий между группами

p<0,001, *p<0,05 – достоверность различий внутри группы

Гипомагниурия до лечения выявлена у 22 детей основной группы (88,0%), уровень экскреции магния у них составил $2,16 \pm 0,44$ ммоль/24ч, после терапии пониженный уровень магния сохранился у 10 детей (50,0%) и был у них уже $2,45 \pm 0,27$ ммоль/24ч ($p=0,001$). Средний уровень экскреции магния в группе достоверно повысился с $2,18 \pm 0,57$ до $2,82 \pm 0,60$ ($p=0,005$). В группе сравнения до лечения гипомагниурия была выявлена у 21 ребёнка (84,0%), средний уровень экскреции магния у них составил $1,86 \pm 0,58$ ммоль/24ч, после терапии гипомагниурия сохранилась у 14 детей (70,0%), и достоверного повышения экскреции магния у этих детей не произошло ($2,06 \pm 0,89$ ммоль/24ч, $p=0,736$). При этом средний уровень экскреции магния у них повысился недостоверно с $2,21 \pm 1,01$ до $2,31 \pm 0,94$ ммоль/24ч ($p=0,917$). После лечения фурамагом наблюдается тенденция к повышению уровня магния в сыворотке крови, а также нормализация и повышение уровня суточной экскреции магния. Следует отметить, что в доступной нам литературе мы не встретили исследований уровня магния в сыворотке крови и моче до и после лечения фурамагом.

Таким образом, после проведённого лечения у детей обеих групп выявлено достоверное снижение уровня экскреции кальция и мочевой кислоты, у детей основной группы достигнуто достоверное снижение уровня экскреции оксалатов и повышение уровня экскреции магния. Полученные результаты свидетельствуют о том, что противовоспалительный эффект фурамага не уступает фурагину, но он ещё оказывает положительное влияние на метаболические процессы, т.е. снижает выраженность кристаллурии, тем самым уменьшая риск развития интерстициальных повреждений, камнеобразования и сохраняя функцию почек. Помимо выраженного противовоспалительного действия фурамаг является препаратом, повышающим сниженный уровень магния в моче, который наблюдался у большинства больных с пиелонефритом, протекающим на фоне кристаллурии.

Через 6 месяцев после окончания терапии нитрофуранами проведено повторное объективное и лабораторное обследование 30 детей (16 детей основной

группы и 14 группы сравнения). Все дети посещали детские учреждения. При осмотре жалоб не предъявляли, состояние их расценено как удовлетворительное.

Дети находились на диспансерном учёте у нефролога по месту жительства. За 6 месяцев наблюдения у 5 детей основной группы (31,2%) и 4 – сравнения (28,6%, $p=0,807$) были выявлены изменения в виде лейкоцитурии (от 12 до 20 клеток в поле зрения) и бактериурии (от «+» до «+++») без клинических проявлений, что послужило причиной назначения повторного курса нитрофуранов.

В основной группе длительность ремиссии составила $1,6 \pm 0,5$ мес., в группе сравнения $2,0 \pm 1,4$ мес. ($p=0,401$).

Кристаллурия отсутствовала у 56,2% детей, получивших курс фурамага, и у 35,7% детей, получивших лечение фурагином, $p=0,450$ (рис. 26).

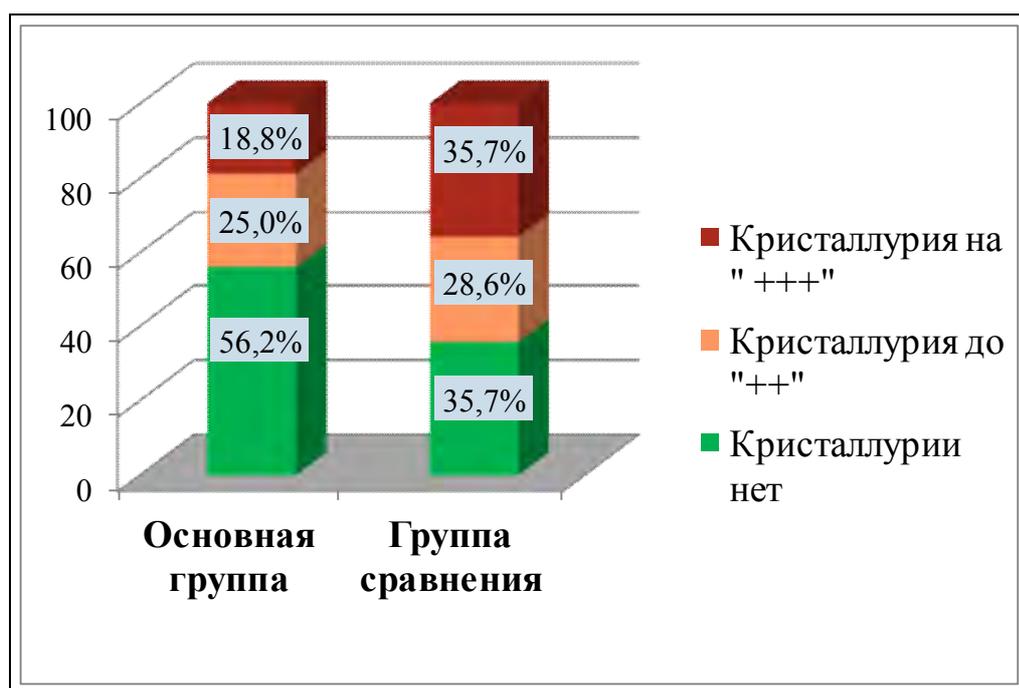


Рис. 26. Выраженность кристаллурии у детей через 6 месяцев после окончания терапии нитрофуранами

Как видно из рисунка 26, после лечения фурамагом выраженность кристаллурия на «+++» и «++» регистрировалась реже.

Клинический пример № 2

Больная И., 6 лет, находилась на лечении в нефрологическом отделении МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина.

Основной диагноз: *Хронический пиелонефрит, период обострения, II степень активности. ПНО.*

Сопутствующий диагноз: *Гипероксалурия.*

Из анамнеза жизни: девочка от II беременности (I беременность закончилась выкидышем в сроке 10 недель). Настоящая беременность протекала на фоне угрозы невынашивания в первой половине беременности, урогенитальной инфекции матери (уреаплазмоз, кандидоз), гестационного пиелонефрита в сроке 10-12 недель, гипохромной анемии I степени, вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу.

Роды II срочные. Масса тела при рождении 3080 г, длина тела 54 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На естественном вскармливании находилась до 7 месяцев. На первом году жизни перенесла железодефицитную анемию I степени, дисбактериоз кишечника I степени (*St. aureus*), субкомпенсированный. Состоит на диспансерном учёте у кардиолога с диагнозом: вегетативная дисфункция синусового узла.

Отягощённая наследственность: у мамы хронический цистит, у бабушки по материнской линии – желчекаменная болезнь.

Из анамнеза заболевания: в возрасте 4х месяцев впервые эпизод инфекции мочевыводящих путей (лейкоцитурия до 12 лейкоцитов в п/з, бактериурия «++», оксалаты «+++»), с 3 лет – обострение пиелонефрита 1-2 раза в год. В последующие годы в анализах мочи лейкоцитурия, бактериурия, оксалатная кристаллурия на «+++». Лечилась амбулаторно. Получала курсы фурагина по 7 дней, фитотерапия по 2 недели (отвар толокнянки).

Впервые поступила в отделение нефрологии в возрасте 6 лет, на третий день болезни. Предъявляла жалобы на повышение температуры до 37,8°C, повышенную утомляемость, болезненность в левом боку, эпизоды учащенных мочеиспусканий.

Объективно: состояние девочки средней степени тяжести. Физическое развитие нормальное: масса тела 16,5 кг – 3 коридор, рост 105 см – 4 коридор.

У девочки имеются выраженные признаки соединительнотканной дисплазии: гипермобильность суставов, сколиотическая деформация позвоночника, высокое арковидное нёбо, нарушение роста зубов, дополнительная хорда левого желудочка. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, тургор тканей сохранён, пастозность нижних век, периорбитальные тени. Зев спокойный. Язык чистый, влажный. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 в минуту. Артериальное давление 90/50 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 94 в минуту. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка в размере не увеличены. Почки не пальпируются, проекция мочевого пузыря (над лоном) безболезненна. Симптом сотрясения поясничной области положительный с левой стороны (+++). Ритм мочеиспусканий – до 10-12 раз в первые два дня пребывания в отделении, моча мутная, с неприятным запахом, с видимым осадком белого цвета. Стул регулярный, один раз в день, оформлен, без примесей.

Лабораторно-инструментальные данные:

Гемограмма: эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 116 г/л, лейкоциты $7,7 \times 10^9/л$, эозинофилы 5,0%, п/я нейтрофилы 1,0%, с/я нейтрофилы 45,0%, лимфоциты 47,0%, моноциты 2,0%, СОЭ 20 мм/ч.

Биохимическое исследование сыворотки крови: мочевины 5,2 ммоль/л, креатинин 41 мкмоль/л, АЛТ 11 ед/дм³, АСТ 22,8 ед/дм³, кальций общий 2,2 ммоль/л, фосфор неорганический 1,02 ммоль/л, мочевая кислота 205,88 мкмоль/л, магний 0,8 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца 125 мл/мин.

Общий анализ мочи: мутная, рН – 6,0, относительная плотность 1016, белок 0,165 г/л, лейкоциты 18-27 в поле зрения, эритроциты 2-4 в поле зрения, бактерии «++++», оксалаты «++++», эпителий плоский 6-8 в поле зрения.

Проба Нечипоренко с фазово-контрастной микроскопией эритроцитов: лейкоциты 28550 в 1 мл, эритроциты 2500 в 1 мл, неизменённые эритроциты 95,0%, изменённые эритроциты 5,0%.

Проба Зимницкого: суточный диурез 380 мл, дневной диурез 245 мл, ночной диурез 135 мл, относительная плотность мочи 1012 – 1023.

Биохимическое исследование суточной экскреции солей: кальций 1,6 ммоль/24ч, мочевиная кислота 1, 2 ммоль/24ч, оксалаты 195,0 ммоль/24ч (при норме до 82,5 ммоль/24ч), фосфор 14,0 ммоль/24ч, магний – 2,5 ммоль/24ч (норма 3-5 ммоль/24ч).

При бактериологическом исследовании мочи выделена кишечная палочка 10^4 КОЕ/мл (чувствительность: цефиксим, цефотаксим, амикацин, ко-тримаксозол, амоксициллин/клавулановая кислота, фурагин).

Осмотр гинеколога – здорова.

УЗИ органов мочевой системы: пиелозктазия справа (лоханка 8 мм).

Микционная цистоуретрография: введено 100 мл 8,0% урографина. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс не выявлен. Уретра конической формы, шириной 11 мм.

Экскреторная урография: преходящая пиелозктазия справа.

Гемограмма на 7 день антибиотикотерапии: эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 118 г/л, цветовой показатель 0,83, лейкоциты $7,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы 5,0%, п/я нейтрофилы 1,0%, с/я нейтрофилы 43,0%, лимфоциты 49,0%, моноциты 2,0%, СОЭ 24 мм/ч.

Общий анализ мочи через 7 дней: моча прозрачная, pH-6.0, относительная плотность 1018, белок 0,015 г/л, лейкоциты 12-18 в поле зрения, эритроциты 2-4 в поле зрения, бактерии «++», оксалаты «++++».

Гемограмма на 14 день: эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 120 г/л, цветовой показатель 0,84, лейкоциты $7,2 \times 10^9$ /л, эозинофилы 2,0%, п/я нейтрофилы 1,0%, с/я нейтрофилы 46,0%, лимфоциты 48,0%, моноциты 3,0%, СОЭ 12 мм/ч.

Общий анализ мочи на 14 день: относительная плотность мочи 1014, pH-6.0, белок отрицательный, лейкоциты 4-6 в п/з, эритроциты 2-3 в п/з, бактерии отсутствуют, оксалаты «+++».

Лечение: достаточный питьевой режим (не менее 1,0 л /24ч).

Диета – стол № 5.

Исключаются из рациона: жирные сорта мяса, птицы, рыбы, майонез, маринады, свекла, листовой салат, перец сладкий, кислые сорта фруктов и ягод, газированные напитки.

Ограничиваются: помидоры, грибы, крепкий чай, смородина, натуральные соки прямого отжима.

Разрешаются: все виды круп, нежирные сорта мяса, картофель, капуста, бананы, груши, компоты из сладких фруктов, мармелад, пастила.

Медикаментозное лечение: первые 5 дней с момента поступления – амикацин в/м по 80 мг x 2 раза в день, курс 5 дней, затем перорально супракс по 60 мг x 2 раза в день (сироп), курс 7 дней. Бифидумбактерин по 5 доз 2 раза в день, курс 14 дней. После антибиотикотерапии назначен *фурамаг* по 1 капсуле (25 мг) x 3 раза в день (курс 14 дней) per os.

Девочка выписана на 15 день пребывания в стационаре с улучшением под наблюдение участкового педиатра и нефролога по месту жительства. Рекомендовано продолжить диету, достаточный питьевой режим и приём фурамага по 1 капсуле (25 мг) x 3 раза в день (общий курс 14 дней).

Через один месяц после окончания терапии общий анализ мочи без патологии, соли не определяются.

Биохимические показатели сыворотки крови (через один месяц после окончания лечения фурамагом): кальций общий 2,0 ммоль/л, фосфор неорганический 0,84 ммоль/л, мочевая кислота 176,47 мкмоль/л, магний 0,86 ммоль/л.

Суточная салурия: кальций 1,45 ммоль/24ч, мочевая кислота 1,1 ммоль/24ч, оксалаты 125,0 ммоль/24ч, фосфор 14,2 ммоль/24ч, магний 3,2 ммоль/24ч.

Через 5 месяцев после выписки на фоне респираторной инфекции эпизод обострения хронического пиелонефрита, активность I степени. ПНО. Анализ мочи в период обострения: относительная плотность 1021, pH-6.0, белок 0,033 г/л, лейкоциты 10-16 в поле зрения, эритроциты 2-5 в поле зрения, бактерии «+», оксалаты «++». Лечение амбулаторно – фурамаг (курс 14 дней, с положительной клинико-лабораторной динамикой).

Резюме: при лечении пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, назначение фурамага приводит не только к положительной динамике микробно-воспалительного процесса и уровня кристаллурии, но и способствует снижению экскреции оксалатов, повышению уровня экскреции магния.

Клинический пример № 3

Больная А., 10 лет, находилась на лечении в нефрологическом отделении МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина.

Основной диагноз: *Хронический пиелонефрит, период обострения, II степень активности. ПНО.*

Сопутствующий диагноз: *Гипероксалурия. Ожирение I степени, экзогенно-конституционального генеза. Дисплазия соединительной ткани.*

Из анамнеза жизни: девочка от I беременности. Настоящая беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности в I половине, урогенитальной инфекции матери (вагиноз), гипохромной анемии I степени, вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу, ожирение I степени.

Роды I срочные. Масса тела при рождении 4030 г, длина тела 55 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. На естественном вскармливании находилась до 6 месяцев. Состоит на диспансерном учёте у эндокринолога – ожирение I степени, экзогенно-конституционального генеза. Консультация генетика в 2009г – дисплазия соединительной ткани.

Наследственность – у мамы ожирение I степени.

Из анамнеза заболевания: в возрасте 12 месяцев впервые эпизод инфекции мочевыводящих путей (лейкоцитурия до 10 лейкоцитов в п/з, бактериурия «++», оксалаты «+++»), с 2-х лет – обострение пиелонефрита 2-3 раза в год.

Впервые обследована в нефрологическом отделении МБУЗ ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина в 5 лет (10/2009г). Диагноз: Хронический пиелонефрит, обострение. ПНО. Общий анализ мочи – мутная, рН-6.0, относительная плотность 1024, белок 0,033 г/л, лейкоциты 50-80 в поле зрения, эритроциты 12-16 в поле зрения, бактерии «+++», оксалаты «++++». Посев мочи – E. Coli 10⁶ КОЕ/мл

(чувствительность: ципрофлоксацин, цефуроксим, меропенем, амикацин). УЗИ МВС – двусторонняя каликоэктазия (верхняя чашечка справа 7мм, слева 6мм). Цистография – пузырно-мочеточникового рефлюкса нет. Урография – органы мочевой системы без особенностей. В лечении амикацин в/м, (курс 5 дней), затем супракс (курс 7 дней). Девочка выписана с выздоровлением. Поступила в плановом порядке в ДКБ № 15 урологическое отделение (01/2008г) для цистоскопии – данных за острый и хронический цистит нет.

В течение последнего года у девочки было 2 рецидива пиелонефрита. На фоне обострения получала антибиотикотерапию с последующим курсом фурагина (7 дней в лечебной дозе) или Канефрон Н (курс 1 месяц) с положительной клинико-лабораторной динамикой.

При поступлении в стационар жалобы на повышение температуры до 37,8°C, снижение аппетита, слабость, боли в поясничной области. Девочка больна вторые сутки.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Физическое развитие: масса тела 50,5 кг – 7 коридор, рост 148 см – 6 коридор (избыток веса 20,0%).

У девочки имеются выраженные признаки соединительнотканной дисплазии: гипермобильность суставов, короткая шея, широкая переносица, высокое арковидное нёбо, дополнительная трабекула левого желудочка. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, тургор тканей сохранён, пастозность нижних век, периорбитальные тени. Зев спокойный. Язык чистый, влажный. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 в минуту. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 76 в минуту. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка в размере не увеличены. Почки не пальпируются, проекция мочевого пузыря (над лоном) безболезненна. Симптом сотрясения поясничной области положительный с обеих стороны (++) . Ритм мочеиспусканий – до 5-6 раз в первые два дня пребывания в отделении, моча мутная, с неприятным запахом, с видимым осадком белого цвета. Стул регулярный, один раз в день, оформлен, без примесей.

Лабораторно-инструментальные данные: гемограмма: эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 126 г/л, лейкоциты $5,7 \times 10^9$ /л, эозинофилы 13,0%, п/я нейтрофилы 3,0%, с/я нейтрофилы 54,0%, лимфоциты 25,0%, моноциты 5,0%, СОЭ 18 мм/ч.

Биохимическое исследование сыворотки крови: мочевины 2,8 ммоль/л, креатинин 52 мкмоль/л, АЛТ 24,5 ед/дм³, АСТ 22,0 ед/дм³, кальций общий 2,18 ммоль/л, фосфор неорганический 1,04 ммоль/л, мочевая кислота 176,47 мкмоль/л, магний 0,71 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца 138 мл/мин.

Общий анализ мочи: мутная, рН-6.0, относительная плотность 1016, белок отрицательный, лейкоциты 10-13 в поле зрения, эритроциты 10-12 в поле зрения, бактерии «++++», оксалаты «++++».

Проба Нечипоренко с фазово-контрастной микроскопией эритроцитов: лейкоциты 68500 в 1 мл, эритроциты 1750 в 1 мл, неизменённые эритроциты 100,0%.

Проба Зимницкого: суточный диурез 745 мл, дневной диурез 620 мл, ночной диурез 125 мл, относительная плотность мочи 1010 – 1021, белок отрицательный.

Биохимическое исследование суточной экскреции солей: кальций 2,05 ммоль/24ч, мочевая кислота 4,0 ммоль/24ч, оксалаты 368 ммоль/24ч (при норме до 252,5 ммоль/24ч), фосфор 12,43 ммоль/24ч, магний – 2,7 ммоль/24ч (при норме 3-5 ммоль/24ч).

При бактериологическом исследовании мочи выделена *E. Coli* $\times 10^5$ КОЕ/мл (чувствительность: цефепарзон, ампициллин, амикацин, ко-тримаксозол, амоксициллин/клавулановая кислота, фурагин; устойчивость – ципрофлоксацин).

Осмотр гинеколога – здорова.

УЗИ органов мочевой системы: каликоэктазия слева (верхняя чашечка слева 6 мм).

Гемограмма на 7 день антибиотикотерапии: эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 128 г/л, цветовой показатель 0,88, лейкоциты $5,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы 5,0%, п/я нейтрофилы 2,0%, с/я нейтрофилы 45,0%, лимфоциты 47,0%, моноциты 1,0%, СОЭ 14 мм/ч.

Общий анализ мочи через 7 дней: моча прозрачная, pH-6.0, относительная плотность 1022, белок отрицательный, лейкоциты 6-8 в поле зрения, эритроциты 0-2 в поле зрения, бактерии «+», оксалаты «+++».

Гемограмма на 14 день: эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 126 г/л, цветовой показатель 0,85, лейкоциты $6,2 \times 10^9$ /л, эозинофилы 3,0%, п/я нейтрофилы 2,0%, с/я нейтрофилы 46,0%, лимфоциты 47,0%, моноциты 2,0%, СОЭ 8 мм/ч.

Общий анализ мочи на 14 день: относительная плотность мочи 1024, pH-6.0, белок отрицательный, лейкоциты 3-5 в п/з, эритроциты единичные в п/з, бактерии отсутствуют, оксалаты «+++».

Лечение: достаточный питьевой режим (не менее 1,0 л /24ч).

Диета – стол № 5.

Исключаются из рациона: жирные сорта мяса, птицы, рыбы, майонез, маринады, свекла, листовой салата, перец сладкий, кислые сорта фруктов и ягод, газированные напитки.

Ограничиваются: помидоры, грибы, крепкий чай, смородина, натуральные соки прямого отжима.

Разрешаются: все виды круп, нежирные сорта мяса, картофель, капуста, бананы, груши, компоты из сладких фруктов, мармелад, пастила.

Медикаментозное лечение: первые 5 дней с момента поступления – амикацин в/м по 250 мг x 2 раза в день, курс 5 дней, затем перорально амоксиклав по 1 таб. (500 мг) x 2 раза в день, курсом 7 дней. Бифидумбактерин по 5 доз 2 раза в день, курс 14 дней. После антибиотикотерапии назначен **фурагин** по 1 таб. (50 мг) x 4 раза в день (курс 14 дней) per os.

Девочка выписана на 16 день пребывания в стационаре с улучшением под наблюдение участкового педиатра и нефролога по месту жительства. Рекомендовано продолжить диету, достаточный питьевой режим и приём фурагина по 1 таб. (50 мг) x 4 раза в день (общий курс 14 дней) per os.

Через один месяц после окончания терапии общий анализ мочи без патологии.

Биохимические показатели сыворотки крови (через один месяц после окончания лечения фурагином): кальций общий 2,37 ммоль/л, фосфор

неорганический 0,88 ммоль/л, мочевая кислота 176,27 мкмоль/л, магний 0,78 ммоль/л.

Суточной салурия: кальций 2,0 ммоль/24ч, мочевая кислота 3,0 ммоль/24ч, снизился уровень оксалатов мочи – 270,0 ммоль/24ч, фосфор 15,42 ммоль/24ч, магний 2,8 ммоль/24ч.

Через 2 месяца после окончания лечения фурагином возник рецидив заболевания. Жалоб девочка не предъявляла. В общем анализе мочи в период обострения: относительная плотность 1016, рН-6.0, белок 0,030 г/л, лейкоциты 12-30 в поле зрения, эритроциты 3-5 в поле зрения, бактерии «+++», оксалаты «+++». Лечение амбулаторно у нефролога по месту жительства – фурагин в лечебной дозе (курс 14 дней, с дальнейшей положительной клинико-лабораторной динамикой).

Резюме: терапия фурагином способствует положительной клинико-лабораторной динамике, снижает уровень гипероксалурии, однако нормализации уровня экскреции магния с мочой не получено. У ребёнка после выписки из стационара (в сумме в течение последнего года у девочки было 3 эпизода обострения пиелонефрита) возник рецидив пиелонефрита, что говорит о необходимости повторного и более длительного курса уросептической терапии, даже при отсутствии клинических проявлений заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в мире отмечается рост заболеваемости инфекциями мочевой системы, как среди взрослого населения, так и в детской популяции, которые занимают второе место после инфекций органов дыхательной системы среди заболеваний детского возраста [196, 222, 237]. В структуре заболеваний МВС у детей на долю микробно-воспалительных поражений приходится от 70,0 до 80,0% [78, 86]. По данным Н.А. Коровиной и соавт. (2011), распространённость пиелонефрита составляет 5,4% в относительно благополучных регионах России, согласно исследованию, проведённому М.В. Неждановой (2005), до 44,1%.

Рецидивы ИМС в течение первого года после дебюта заболевания наблюдаются у 30,0-50,0% девочек. У мальчиков рецидивы ИМС в течение первого года встречаются реже и составляют 15,0-20,0% [60].

Многочисленные исследования показали, что наиболее частым возбудителем пиелонефрита в амбулаторных условиях является *E. Coli*, на долю которой приходится от 49,0 до 90,0% [26, 146, 256, 267]. Наблюдается тенденция к снижению доли грамотрицательной флоры и увеличение доли грамположительных возбудителей [87, 156, 245].

Всё больше исследователей привлекает изучение роли метаболических нарушений, протекающих с кристаллурией, в формировании инфекции мочевой системы и мочекаменной болезни [59, 219, 203, 281], распространённость которых в детской популяции в экологически благополучных районах достигает 32,0% и до 47,0% в экологически неблагоприятных [20].

Имеющихся в современной литературе сведений о распространённости кристаллурии немного и сведения достаточно неоднозначны. По данным Е.Ю. Пушкарёвой (2010), распространённость кристаллурии составляет 157 на 1000 детской популяции. Распространённость кристаллурии в регионе с цементной промышленностью достигает 290,9:1000 [91].

Агрегированные кристаллы солей оказывают повреждающее действие на мочевые пути, способствуют активации перекисного окисления липидов,

разрушению фосфолипидного компонента цитомембран, повышению синтеза медиаторов воспаления и промотеров кристаллообразования [114, 131, 232, 282, 287].

Кристаллурия достаточно долгое время может протекать без явных клинических симптомов, что способствует увеличению риска развития дизметаболической нефропатии, инфекций мочевой системы, интерстициального нефрита и уролитиаза [216, 234].

К причинам кристаллурий относят наследственную предрасположенность, отягощённый акушерско-гинекологический анамнез [54, 211]. Ряд авторов уделяют большое внимание изучению роли недифференцированных соединительнотканых дисплазий в генезе обменных нарушений, протекающих на фоне ИМС [30, 127, 169, 176].

Несмотря на бурное развитие фармакоиндустрии остаётся дискуссионным вопрос о терапии пиелонефрита, длительности лечения и профилактических дозах применяемых у детей препаратов [10, 70, 97]. Традиционно в терапии обменных нарушений, инфекций мочевой системы применяли бальнеотерапию, в которой важное место принадлежит лечению питьевыми минеральными водами [57, 82, 98].

Всё вышеизложенное подтверждает актуальность настоящего исследования, целью которого явилось изучение распространённости, факторов риска кристаллурии и клинико-лабораторных особенностей пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии у детей, и усовершенствование методов лечения.

В работе использовались эпидемиологические, анамнестические, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.

На первом этапе исследования изучена распространённость, структура и факторы риска кристаллурии у детей, проживающих в разных районах города Перми.

По результатам эпидемиологического исследования, проведённого в пяти районах города Перми, методом сплошного отбора (анализ историй развития

ребёнка – форма № 112-у) с охватом 5000 детей в возрасте до 15 лет установлено, что распространённость кристаллурии составила 85,6 на 1000 детского населения. Наиболее высокая распространённость кристаллурии выявлена в Кировском (102:1000) и Индустриальном (100:1000) районах Перми, являющихся экологически наиболее неблагополучными. Полученные нами данные несколько ниже, чем в исследованиях, проведёнными Е.Ю. Пушкарёвой (2010) и М.В. Кудиным (2010). Это может быть связано с более строгими критериями включения детей в исследование, которые мы применили: наличие стойкой кристаллурии в анализах мочи в течение последних 1-3 лет (3 и более анализов на «+++» и более). В исследование не включались дети с кристаллурией до «++» и единичные эпизоды выраженной кристаллурии.

В структуре кристаллурии преобладает оксалурия, на долю которой приходится 63,3%, далее следуют уратурия – 17,0%, фосфатурия – 14,7%, смешанная кристаллурия – 5,0%. У детей школьного возраста прослеживается тенденция к увеличению доли уратной кристаллурии, что можно объяснить нарушением пищевого поведения, связанным с сухоедением, употреблением газированных напитков, предпочтением продукции «fast-food», вечерним перееданием, недостаточной двигательной активностью, что в свою очередь повышает риск развития метаболических нарушений [141, 175, 198, 270].

Инфекция мочевой системы у детей дебютирует раньше, чем кристаллурия.

При анализе возможных факторов риска установлено, что отягощённый акушерско-гинекологический анамнез выявлен у 87,8% матерей. Наибольшее число матерей с неблагополучным анамнезом зарегистрировано в Кировском и Индустриальном районах Перми, где и выявлена наибольшая распространённость кристаллурий. По мнению ряда авторов, патология течения беременности и родов у матерей способствует не только нарушению фето-плацентарного кровообращения, но и развитию микробно-воспалительного, мембранопатологического процесса в почках, повышая риск кристаллообразования [21, 42, 64, 104, 216].

У большинства детей (62,0%) был отягощён наследственный анамнез, в том числе по заболеваниям органов мочевой системы (33,8%), желудочно-кишечного тракта (20,3%), мочекаменной (14,7%) и желчекаменной болезни (7,1%), ожирению (5,3%). Многообразие наследственной отягощённости повышает предрасположенность к обменным и дизэмбриогенетическим нарушениям, микробно-воспалительным процессам, накоплению мутаций [72, 272, 280].

Уратная кристаллурия достоверно чаще встречается у детей, рождённых с массой тела более 4000г. Наши данные согласуются с результатами А.П. Аверьянова (2010), О.И. Красноперовой (2013), П.А. Синицина (2008), свидетельствующими о том, что масса тела более 4000г и менее 2500г является фактором риска метаболических нарушений в старшем возрасте.

Нами выявлено, что 25,0% детей с уратной кристаллурией с рождения находились на искусственном вскармливании. Целый ряд исследователей считают, что искусственное вскармливание детей первых месяцев жизни приводит к напряжённости у них метаболических процессов и нарушению ионо- и осморегулирующей функции почек [24, 95, 181].

Кроме того, согласно полученным данным, риск кристаллурий повышают: наличие соматической патологии (94,0%), прежде всего заболеваний ОМС (79,7%), в том числе ИМС (49,3%), а также заболеваний желудочно-кишечного тракта (23,4%), ожирения (8,2%), наличие признаков недифференцированной STD (80,6%), что согласуется с мнением ряда учёных [30, 89, 169, 294]. Жировая ткань является источником выработки цитокинов провоспалительного действия (TNF-а, IL-6), которые увеличивают риск развития дизметаболических нарушений [16, 126, 151, 262, 270, 274, 277].

На втором этапе исследования в условиях стационара проведено углублённое клинико-лабораторное обследование детей с обострением хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, (*основная группа*) и без кристаллурии (*группа сравнения*).

Обследовано 130 детей в возрасте от 4 до 14 лет (57,3% девочек и 42,7% мальчиков). Группы сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести заболевания.

Так же, как и при эпидемиологическом исследовании, в анамнезе детей с хроническим пиелонефритом, протекающим на фоне кристаллурии, выявлена высокая частота отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза (93,7%), в отличие от группы сравнения.

Отягощенная наследственность по заболеваниям ОМС выявлена в 89,5% случаев (преимущественно по материнской линии), что, очевидно, связано с более глубоким сбором и изучением анамнеза, чем наличие данных в истории развития ребёнка.

У детей с кристаллурией достоверно чаще выявлялись недифференцированные соединительнотканые дисплазии, что подтверждает роль щавелевой кислоты в обменных процессах соединительной ткани [18, 101, 225].

В острую фазу заболевания у всех пациентов с пиелонефритом, протекающим на фоне кристаллурии, был достоверно выражен интоксикационный синдром в виде гипертермии, в группе сравнения он был у 82,3% ($p < 0,01$).

При оценке лабораторных данных клинического анализа крови достоверных различий не выявлено. В основной группе у 16,7% больных выявлено повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, в группе сравнения уровень мочевой кислоты был в норме.

У детей основной группы достоверно чаще регистрировалась микрогематурия и бактериурия, что подтверждает роль микрокристаллов и уробактерий в индуцировании тканевых реакций в эпителии дистальных канальцев и собирательных трубок, тем самым способствуя поддержанию воспалительных реакций в почках [58, 149, 166, 283].

Структура кристаллурии у детей с хроническим пиелонефритом, характеризовалась преобладанием оксалатной кристаллурии (74,0%), значительно

меньше было больных с уратной (8,3%), фосфатной (4,2%) и смешанной (13,5%) кристаллурией. Данные о преобладании у детей с хроническим пиелонефритом оксалатной кристаллурии, что согласуется с результатами проведенного нами эпидемиологического исследования по распространенности кристаллурий.

При бактериологическом исследовании мочи достоверных различий по основным видам уропатогенов между основной и группой сравнения не выявлено. Прослеживается тенденция к возрастанию доли кокковой флоры, снизилась высеваемость *Klebsiella spp*, что согласуется с данными ряда исследователей [87, 146]. Максимальная чувствительность большинства уропатогенов зарегистрирована к препаратам цефалоспоринового ряда (82,3%), амикацину (75,9%), амоксициллин/клавулановой кислоте (68,3%).

Биохимическое исследование суточной экскреции веществ показало, что у детей с хроническим пиелонефритом, протекающим на фоне кристаллурии, достоверно чаще регистрировалась повышенная экскреция оксалатов, кальция, мочевой кислоты и сниженная экскреция магния. Гипомагниурия сочеталась с гиперкальциурией ($p < 0,05$), у 61,4% – с гипероксалурией ($p < 0,05$). Гипомагниурию можно объяснить тем, что магний является физиологическим антагонистом кальция [247, 298], т.е. снижение экскреции магния является предрасполагающим фактором кристалло- и камнеобразования [163, 225, 253, 294].

Достаточно широко изучено влияние минеральных питьевых вод при реабилитации пациентов с хроническим пиелонефритом в период ремиссии [118, 123, 159, 171]. В нашем исследовании была поставлена задача – оценить эффективность включения минеральной воды «Ключи» в комплексную терапию в период обострения хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, начиная с первых дней заболевания.

Таким образом, *на третьем этапе* исследования изучена эффективность минеральной воды «Ключи» в комплексной терапии хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии.

Обследовано 2 группы больных, сопоставимых по полу, возрасту, степени активности заболевания. *Основную группу* составили 46 детей, которые получали вместе с антибиотикотерапией с 3 дня поступления в стационар лечебно-столовую минеральную воду «Ключи» (курс – 3 недели). В *группу сравнения* вошло 25 детей, которые получали аналогичный курс терапии, но без минеральной воды «Ключи».

Дети охотно принимали минеральную воду. Следует отметить, что на фоне приёма фурагина в течение первых дней отмечены жалобы на тошноту, тем не менее, терапия была продолжена и в последующие дни нежелательные явления отсутствовали.

К 14 дню антибактериальной терапии в обеих группах состояние у всех детей расценивалось как удовлетворительное. Жалоб не предъявляли. К моменту окончания антибиотикотерапии в обеих группах отмечена положительная динамика лабораторных показателей. В основной группе отмечено более достоверное снижение лейкоцитоза и СОЭ. Наблюдалось уменьшение числа детей с кристаллурией на «+++» и более (4,4% детей основной группы против 16,0% – в группе сравнения, $p>0,05$).

Обследование детей, проведённое через месяц после окончания антибактериальной терапии с минеральной водой «Ключи» показало, что лейкоцитурии и бактериурии не было. В группе сравнения (курс антибактериальной терапии, но без минеральной воды Ключи) была выявлена умеренная лейкоцитурия (30,0%) и бактериурия (10,0%). Микрогематурия, протеинурия и кристаллурия на «+++» отсутствовала в обеих группах. Однако кристаллурия до «++» выявлена у 65,0% детей группы сравнения против 41,7% основной группы ($p>0,05$). Можно предположить, что включение в терапию обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, минеральной воды «Ключи» улучшает сократительную функцию верхних мочевыводящих путей, тем самым, улучшает микроциркуляцию в почках, способствует «вымыванию» уробактерий, слизи и снижает выраженность кристаллурии.

Проведённое кристаллооптическое исследование мочи у детей в период обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, характеризовалось наличием крупных, яркоокрашенных структур (рис. 27).

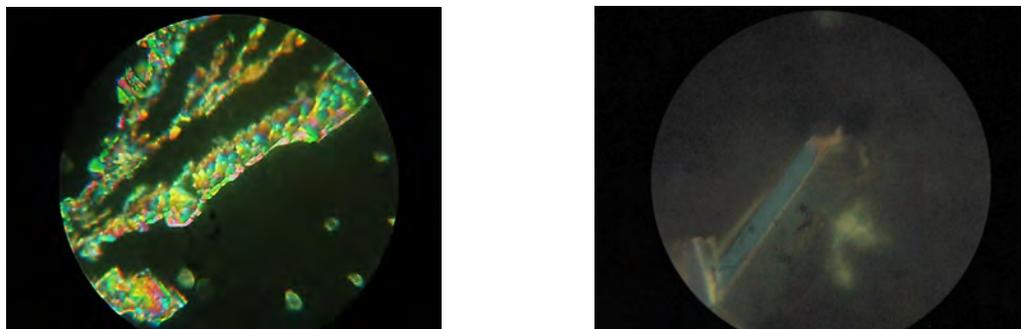


Рис. 27. Кристаллограммы у ребёнка с пиелонефритом III степени активности при поляризационной микроскопии мочи (при поступлении – слева, на 14 день лечения – справа) x 400

После комплексной терапии с лечебно-столовой водой «Ключи» наблюдалось уменьшение многослойности структуры кристаллов, их размеров и интенсивности окраски. Как видно из рис. 27, в разных участках кристалла интерференционная окраска неодинакова. Самая толстая часть структуры имеет наиболее высокую интерференционную окраску. Данный феноменологический эффект основан на двойном светопреломлении, который зависит от толщины кристалла и ориентировки сечения. Преимущество поляризационного метода исследования состоит в том, что при обычном методе наблюдения в проходящем свете получить информацию о толщине и величине минерального зерна не представляется возможным. Данный метод находится на стадии феноменологического описания, является перспективным и требует дальнейшего изучения. Однако существуют трудности количественного анализа получаемых образцов.

После окончания комплексной терапии с минеральной водой «Ключи» наблюдается тенденция к повышению уровня кальция в сыворотке крови с $2,30 \pm 0,33$ до $2,35 \pm 0,26$ ммоль/л и магния с $0,84 \pm 0,06$ до $0,85 \pm 0,06$ ммоль/л, что

можно объяснить достаточным содержанием в минеральной воде ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} (400-650 мг/дм³ и 100-200 мг/дм³ соответственно).

Количество детей с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови снизилось в обеих группах. Кроме того, в обеих группах отмечено достоверное снижение среднего уровня мочевой кислоты, что согласуется с современными представлениями, согласно которым при стихании активности воспалительного процесса уменьшается уровень мочевой кислоты в крови, повышенный уровень которой в острый период пиелонефрита расценивается как антиоксидантное действие [167, 290].

В основной группе достоверно уменьшилось число детей с гипероксалурией, гиперурикурией и гипомагниурией. У этих детей выявлена тенденция к уменьшению экскреции кальция, достоверно снизился средний уровень экскреции оксалатов и мочевой кислоты. Если до лечения средний уровень экскреции магния был ниже нормы ($2,01 \pm 0,60$ ммоль/24ч), то после окончания терапии сульфатно-магниево-кальциевой минеральной водой «Ключи» составил $2,56 \pm 0,84$ ($p < 0,05$), в то время как у детей, не получавших минеральную воду, достоверной динамики в экскреции магния не произошло.

По данным С.В. Недогода (2009), нормальные показатели магния в сыворотке крови не исключают его общего дефицита, т.к. при возникновении дефицита Mg^{2+} он может высвобождаться из костной ткани. Нормальный уровень магния в плазме и сыворотке крови поддерживается за счёт высвобождения внутриклеточного магния. В условиях латентного дефицита магния усиливается канальцевая реабсорбция и снижается экскреция магния с мочой до 0,5% и ниже [41, 227]. Известно, что Mg^{2+} оказывает ингибирующее действие в отношении щавелевой кислоты и кальция, тем самым препятствует дальнейшему кристалло- и камнеобразованию [247, 298].

Оценка информативности креатининового коэффициента, которая была проведена пациентам основной группы, выявила тенденцию к уменьшению числа детей с повышенным $\text{U Ca} / \text{Cr}$, $\text{U Мочев.к} / \text{Cr}$ коэффициентом и достоверному повышению уровня $\text{U Mg} / \text{Cr}$ коэффициента. Полученные нами результаты

подтверждаются исследованиями, проведёнными А.И Ни (2004). Однако мы не выявили положительной корреляции между суточной экскрецией исследуемых веществ (кальций, мочева кислота, магний) и соответствующим креатининовым коэффициентом в утренней порции мочи (U_{Ca} / Cr , $U_{\text{Мочев.к}} / Cr$, U_{Mg} / Cr). Определения экскреции исследуемых веществ по креатининовому коэффициенту в утренней порции мочи может использоваться у детей раннего возраста, когда у данного контингента пациентов возникают трудности сбора суточной мочи. Поляризационная микроскопия мочи в данной работе основана на феноменологическом описании особенностей кристаллов при разной степени активности пиелонефрита, при этом метод является перспективным и требует дальнейшего изучения с целью проведения количественного анализа и стандартизации.

Согласно существующим рекомендациям, лечение пиелонефрита проводят антибиотиками с последующим курсом уросептиков [184, 219, 293]. Ещё с XX века в лечении пиелонефрита широко используют препарат нитрофуранового ряда – фурагин, который вызывает ряд нежелательных реакций [71, 184]. Инновационный двухкомпонентный препарат фурамаг, в состав которого входит фуразидин калиевая соль и карбонат магния (1:1) способствует более высокой биодоступности, уменьшает риск развития побочных явлений [108, 194]. Благодаря карбонату магния обеспечивается лучшее всасывание фуразидин калиевой соли в кишечнике, что увеличивает её концентрацию в крови, а затем в моче.

Следующей задачей исследования (*четвёртый этап*) была оценка сравнительной эффективности препаратов нитрофуранового ряда (фурагин и фурамаг) в терапии обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии.

После окончания антибиотикотерапии две сопоставимые по полу, возрасту группы детей были переведены на уросептическую терапию:

- пациенты основной группы (n=25) получали *фурамаг* (курс 14 дней);
- пациенты группы сравнения (n=25) получали *фурагин* (курс 14 дней).

К моменту назначения нитрофуранов состояние у всех пациентов расценивалось как удовлетворительное.

Показатели гемограммы у детей обеих групп к окончанию антибиотикотерапии были в норме, в анализах мочи сохранялась незначительная лейкоцитурия. Кристаллурия отсутствовала у 72,0% детей основной группы и у 64,0% – группы сравнения ($p>0,05$).

На фоне лечения фурамагом нежелательных явлений у детей не было, а 8,0% детей, получавших фурагин, предъявляли жалобы на тошноту в первые дни, но в последующие дни приёма фурагина нежелательные явления отсутствовали.

При обследовании детей через месяц после окончания терапии нитрофуранами у 35,0% детей, получивших курс фурамага, и у 30,0% после терапии фурагином, в анализах мочи выявлены изменения в виде и бактериурии без клинических проявлений. Лейкоцитурии, гематурии, протеинурии и выраженной кристаллурии у детей обеих групп не было. Однако кристаллурия до «++» была зарегистрирована у 45,0% основной группы и у 65,0% группы сравнения ($p>0,05$).

В сыворотке крови отмечено достоверное снижение уровня мочевой кислоты в обеих группах. Выявлено достоверное повышение магния в сыворотке крови после терапии фурамагом (с $0,86\pm 0,08$ до $0,93\pm 0,13$ ммоль/л), в группе сравнения уровень магния остался без изменений.

Анализ суточной салурии показал, что после лечения фурамагом зарегистрировано уменьшение уровня экскреции оксалатов с $223,36\pm 60,68$ до $189\pm 39,46$ ммоль/24ч ($p=0,001$). Достоверного уменьшения уровня экскреции оксалатов в группе сравнения не получено. Отмечено достоверное снижение экскреции мочевой кислоты в обеих группах.

Кроме того, отмечено повышение экскреции магния только у детей основной группы с $2,18\pm 0,57$ до $2,82\pm 0,60$ ($p=0,005$). Входящий в фурамаг магниевый карбонат способствует насыщению организма ионами Mg^{2+} , тем самым повышая его уровень в сыворотке крови и моче. Известно, что пониженный уровень экскреции магния способствует риску камнеобразования [44, 253]. В результате

проведённого исследования показано, что магний, входящий в фурамаг, повышает растворимость оксалатов, в результате чего снижает риск дальнейшего кристалло- и камнеобразования, что подтверждается исследованиями других учёных об ингибирующей способности магния [41, 168, 179].

На пятом этапе исследования был прослежен катамнез детей.

Наблюдение детей через 6 месяцев показало, что 11,1% детей, получавших антибиотикотерапию+фурагин+минеральную воду «Ключи», а также 31,2% после антибиотикотерапии+фурамаг и 28,6% детей группы сравнения (антибиотикотерапия+фурагин) перенесли рецидив пиелонефрита без явных клинических проявлений.

Самым значимым результатом в катамнезе можно считать отсутствие кристаллурии у 77,8% детей, получивших минеральную воду «Ключи», в то время как в группе сравнения кристаллурия отсутствовала лишь у 35,7% ($p < 0,05$). После терапии фурамагом кристаллурия отсутствовала у 56,2% детей против 35,7% группы сравнения ($p > 0,05$).

Длительность ремиссии в группе с фурагином и минеральной водой «Ключи» составила $4,5 \pm 0,7$ месяцев, с фурамагом $1,6 \pm 0,5$ месяцев, в группе сравнения $2,0 \pm 1,4$ месяцев.

Согласно данным Н.А. Мухина (2009), обострение хронического пиелонефрита возникает в 60,0% случаев в течение первых 4-х месяцев после окончания антибактериальной терапии, а по данным О.В. Шатохиной и И.М. Османова (2011), рецидив пиелонефрита был у 36,8% детей в течение первых 3-х месяцев. По данным зарубежной литературы у 35,0% детей, перенёсших пиелонефрит, возникает рецидив [197].

Напомним, что одним из критериев включения детей в наше исследование явилось наличие обострения хронического пиелонефрита (не менее 2-х эпизодов обострения в анамнезе, но не более 2-х рецидивов в год, т.е. дети, имеющие часто рецидивирующий пиелонефрит в исследование не вошли). К хроническому рецидивирующему пиелонефриту относят наличие более 2-х обострений в течение 6 месяцев или 3-х эпизодов в течение года [87].

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о целесообразности и эффективности включения минеральной воды «Ключи» в терапию обострения хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией. При наличии гипомагниемии и гипомагниурии можно назначать сочетание фурамага и минеральной воды «Ключи». Учитывая положительный эффект минеральной воды «Ключи» и фурамага, можно предположить, что содержащий в них магний будет способствовать более выраженному терапевтическому эффекту, нормализации и повышению уровня экскреции магния, а также снижению гипероксалурии и гиперурикурии у детей с обострением хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, тем самым снижая риск развития тубулоинтерстициальных поражений, мочекаменной болезни и хронической болезни почек.

ВЫВОДЫ

1. Распространённость кристаллурии у детей в городе Перми составляет 85,6:1000. В структуре кристаллурии преобладает оксалурия, на долю которой приходится 63,3%, далее следуют уратурия – 17,0%, фосфатурия – 14,7%, смешанная кристаллурия – 5,0%; 49,3% детей с кристаллурией страдают инфекцией мочевой системы; у 80,6% детей выявляются признаки соединительнотканной дисплазии.
2. Основным фактором риска кристаллурии являются отягощённая наследственность; по уратурии, кроме того высокая (более 4000 г) масса тела при рождении и раннее искусственное вскармливание, по оксалурии – заболевания желудочно-кишечного тракта.
3. При обострении пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, достоверно чаще выражен интоксикационный синдром с гипертермией, бактериурия и микрогематурия, повышение экскреции кальция, оксалатов, мочевой кислоты и снижение экскреции магния.
4. Включение минеральной воды «Ключи» в комплексную терапию обострения хронического пиелонефрита приводит к достоверному снижению экскреции оксалатов, мочевой кислоты и повышению экскреции магния, что в свою очередь обуславливает снижение уровня кристаллурии и удлиняет период ремиссии.
5. Включение в антибактериальную терапию обострения хронического пиелонефрита, протекающего с кристаллурией, препаратов нитрофуранового ряда фурагин и фурамаг оказывает одинаковый противовоспалительный эффект, но фурамаг кроме того приводит к достоверно более значимому снижению экскреции оксалатов, кальция, мочевой кислоты и повышению экскреции магния. Терапия по схеме антибиотик (10-12 дней)+ нитрофураны (14 дней) у части детей недостаточна, о чём свидетельствует наступление рецидивов у 30% детей в первые 6 месяцев после окончания лечения.

6. Поляризационная микроскопия мочи в период обострения хронического пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, может быть дополнительным неинвазивным методом диагностики активности воспалительного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие стойкой кристаллурии в анализах мочи у детей требует внимания педиатров, т. к. является фактором риска целого ряда заболеваний ОМС, в первую очередь – пиелонефрита. Эти дети нуждаются в специальной диете, дополнительном питьевом режиме и регулярном контроле анализов мочи.

2. Минеральная вода «Ключи» является эффективным немедикаментозным средством терапии хронического пиелонефрита. Она с эффектом может использоваться как в период ремиссии, так и в стадию обострения, способствуя не только положительной динамике микробно-воспалительного процесса, стойкому снижению кристаллурии, нормализации метаболических процессов и удлиняет период ремиссии.

3. При пиелонефрите, протекающим с кристаллурией, препаратом выбора может быть фурамаг, который оказывает не только противовоспалительный эффект, но и значительно влияет на уровень кристаллурии, в частности повышает сниженный при обострении хронического пиелонефрита уровень магния.

4. Необходим индивидуальный подход к длительности и средствам противорецидивной терапии пиелонефрита у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдошин В.П. Мочекаменная болезнь / В.П. Авдошин, М.И. Андрюхин, Е.В. Ольшанская // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 42-45.
2. Аверьянов А.П., Болотова Н.В., Зотова Ю.А. Ожирение в детском возрасте / А.П. Аверьянов, Н.В. Болотова, Ю.А. Зотова // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 69-75.
3. Аверьянова Н.И. Эффективность минеральной воды «Ключи» при лечении гастродуоденальной патологии / Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик, В.Д. Гордеева. – Пермь.: Книжный формат, 2011. – 18 с.
4. Аверьянова Н.И. Особенности структуры возбудителей уроренальных инфекций на современном этапе / Н.И. Аверьянова, Н.С. Авдеева, П.В. Косарева и др. // Материалы вторых Пичугинских чтений, посвящённых 80 – летию старейшей на западном Урале клиники детских болезней. – Пермь, 2002. – С. 135-138.
5. Аверьянова Н.И. Диагностика и лечение инфекции мочевой системы у детей / Н.И. Аверьянова, Н.Ю. Зарницина, Н.Ю. Коломеец. – Пермь.: ОЦНИТ, 2005. – 159 с.
6. Аверьянова Н.И. Инфекции мочевой системы у детей / Н.И. Аверьянова, Н.Ю. Зарницина, Н.Ю. Коломеец и др. – Пермь.: Мамантов, 2010. – 254 с.
7. Аверьянова Н.И. Состояние вскармливания детей первого года жизни в Перми / Аверьянова Н.И, Н.И. Чиженок, Рудавина Т.И и др. // Онкология XXI век: материалы I Италороссийской конференции по онкологии и эндокринной хирургии и V Международной научной конференции по онкологии. – Пермь., 2010. – С. 161-162.
8. Адилов В.Б. Минеральные воды европейской территории России / В.Б. Адилов, Т.М. Требухова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2007. – № 1. С. 42-45.

9. Акопян А.В. Маркёры повышенного риска камнеобразования у детей и эффективность дифференцированной профилактики: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 132 с.
10. Аляев А.В. Применение растительного препарата Канефрон Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, Е.А. Султанова и др. // Урология. – 2005. – № 4. – С. 1-4.
11. Аляев Ю.Г. Принципы рациональной антибиотикотерапии у больных в урологическом стационаре / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.Л. Локшин и др. / Практика уролога. – 2011. – № 5. С. 38-40.
12. Американские рекомендации ассоциации урологов (AUA) по лечению уrolитиаза (метафилактика) [Электронный ресурс]. – URL: <http://mkb-lab.com> (дата обращения 02/09/2013).
13. Андрейко Е.А. Эффективность минеральной воды «Нафтуся» в комплексной терапии лечения уrolитиаза / Е.А. Андрейко // Московский уролог. – 2013. – № 1. С. 12.
14. Аполихин О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев и др. / Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4-11.
15. Асташина Н.Б. Эффективность использования сульфатной магниевой-кальциевой минеральной воды курорта «Ключи» в программах санаторной реабилитации пациентов с приобретёнными дефектами челюстей / Н.Б. Асташина, Г.И. Рогожников, Е.В. Владимирский и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – № 1. – С. 51-54.
16. Ахмедова Р.М. Ожирение и метаболический синдром в детском возрасте: современный взгляд на проблему / Р.М. Ахмедова, Л.В. Софронова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 13-19.
17. Баранов А.А. Детские болезни / Под ред. А.А. Баранова. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1008с.

18. Белмер. Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность / С.В. Белмер, Т.В. Гасилина // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 20-24.
19. Бем Е.В. Внедрение эффективных методов очистки сточных вод Пермского края [Электронный ресурс] / Е.В. Бем. 2009. URL: www/adminpermkrairu/_engine1get-file (дата обращения 08.03.2014).
20. Богдасарова И.В. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей / И.В. Богдасарова, Т.В. Стоева // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 71-73.
21. Бородулин В.Б. Гипотеза биохимических механизмов образования почечных камней / В.Б. Бородулин, П.В. Глыбочко, Ю.С. Дубакова // Урология. – 2009. – № 3. – С. 77-81.
22. Будник Т.В. Обменные нефропатии у детей: актуальность диагностики, прогноза и своевременной коррекции / Т.В. Будник // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2012. – №6 (283). – С. 74-75.
23. Бухарина Я. Качество питьевой воды: проблемы и решения / Я. Бухарина // Экология прикамья. – 2008. - № 2. – С. 1-2.
24. Вахлова И.В. Оценка клинической эффективности молочной адаптированной смеси и анализ состояния здоровья детей находящихся на различных видах вскармливания / И.В. Вахлова, О.В. Осипенко // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 86-88.
25. Вдовиченко В.П. Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей / В.П. Вдовиченко, Г.М. Бронская, Т.А. Коршак и др. // Медицинские новости. – 2012. – №3. – С. 38-41.
26. Верткин А.Л. Основные принципы фармакотерапии рецидивирующих инфекций мочевых путей / А.Л. Верткин, А.В. Носова // Урология. – 2012. – № 1. – С. 38-42.
27. Возиантов А.Ф. Основы нефрологии детского возраста / А.Ф. Возиантов, В.Г. Майданик, В.Г. Бидный. – Киев: Книга плюс, 2002. – 348 с.

28. Волгина Г.В. Бессимптомная бактериурия – современная тактика диагностики и лечения / Г.В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 6-14.
29. Волков П.А. Статистическая обработка данных в учебно-исследовательских работах / П.А. Волков, А.Б. Шипунов. – М.: Форум, 2012. – 96 с.
30. Воронина Н.В. Оксалатно-кальциевая нефропатия у взрослых / Н.В. Воронина // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 82-85.
31. Вощула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика / В.И. Вощула. монография. Минск, 2006. 286 с.
32. Выходцева Г.И. Нефропатии у детей с заболеваниями органов пищеварения / Г.И. Выходцева, И.В. Дорофеева И.В, А.Н. Данилова и др. // Материалы X Конгресс педиатров России. – Москва, 2006. – С. 122-123.
33. Вялкова А.А. Современные представления об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / А.А. Вялкова, О.Б. Бухарин, В.А. Гриценко и др. // Материалы Российской научно-практической конференции. – Оренбург., 2001. – С. 32-47.
34. Габдулисламова О.А. Состояние билиарной системы при оксалатной нефропатии у детей / О.А. Габдулисламова // Педиатрия. – 1993. – № 2. – С. 109 – 110.
35. Гайсина Л.Р. Функциональное состояние почек у детей и подростков с ожирением / Л.Р. Гайсина, А.И. Сафина, Ф.В. Валеева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С. 52-054.
36. Ганиев М.Г. Дисметаболические нефропатии у детей: методические рекомендации / М.Г. Ганиев; Пермская государственная медицинская академия. – Пермь, 1995. – 31с.
37. Гвоздева Н.П. Физическая оптика / Н.П. Гвоздева, В.И. Кульянова, Т.М. Леушина. – М.: Машиностроение, 1991. – 294 с.
38. Гвозденко Г.А. Патогенетическое обоснование восстановительного лечения нефропатий, сочетанных с нарушениями липидного обмена: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.51 / Гвозденко Татьяна Александровна. – Томск, 2006. – 44 с.

39. Герасименко Н.И. Обоснование создания и использования имитата лечебной воды Нафтуся: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.51 / Герасименко Наталья Ивановна. – М., 2006. – 22 с.
40. Гоженко А.И. Возрастные особенности регуляции минерального обмена у человека / А.И. Гоженко, Л.П. Зубкова // Нефрология. – 2002. Т. 6, № 3. – С. 60-63.
41. Голованов С.А., Сивков А.В. Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни? / С.А. Голованов, А.В. Сивков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 4. – С. 28-32.
42. Гордеева Е.А. Дисметаболические нефропатии (оксаллурии) у детей: современный подход к лечению / Е.А. Гордеева // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 42-44.
43. Гордеева Е.А. Патогенетическая роль дефицита витаминов В₂ и В₆ в развитии дисметаболических нефропатий у детей / Е.А. Гордеева, О.А. Вржесинская, В.М. Коденцова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т.3, № 6. – С. 33-34.
44. Гресь А.А, Ниткин Д.М. Коррекция метаболических нарушений при мочекаменной болезни. 2004. [Электронный ресурс]. – URL: UroBel.UroWeb.ru (12.06.2012).
45. Дасаева Л.А. Возрастные особенности мочекаменной болезни: распространённость и факторы риска / Л.А. Дасаева, Л.А. Вермель, Е.М. Шилов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2005. – № 1. – С. 31-34.
46. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни: комплексная медицинская проблема / Н.К. Дзеранов // Лечащий врач. – 2002. – № 1. С. 4-9.
47. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема / Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев // Урология. – 2003. – № 1. – С. 18-22.
48. Дзеранов Н.К. Современный подход к диагностике и лечению мочекаменной болезни / Н.К. Дзеранов // Лечащий врач. – 2006. – № 10. – С. 62-65.

49. Длин В.В. Эффективность Канефрона Н у детей с дизметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В.В. Длин, О.В. Шатохина, И.М. Османов и др. // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 66-69.
50. Длин В.В. Новые возможности лечения дизметаболических нефропатий у детей с применением препарата Кудесан / В.В. Длин, И.М. Османов, З.Р. Баширов. – 2010. – № 9. – С. 30-35.
51. Длин В.В. Дисметаболические нефропатии у детей / В.В. Длин, М.С. Игнатова, И.М. Османов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 36-44.
52. Жариков А.Ю. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. Стимуляторы кристаллизации / А.Ю. Жариков, Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов и др. // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 56-72.
53. Жариков А.Ю. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе / А.Ю. Жариков, Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов и др. // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 37-50.
54. Жигунова А.К. Комплексная терапия при дисметаболической нефропатии различного генеза. Роль фитотерапии / А.К. Жигунова // Український Медичинський часопис. – 2013. Т. 96, № 4. С. 37-44.
55. Журавлёва Е.Н. Комплексное применение лечебной физкультуры и физиотерапии для изгнания камней мочеточников в условиях стационара / Е.Н. Журавлёва, Г.В. Кузнецов // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2011. –Т. 90, № 6. С. 44-48.
56. Закачурина И.В. Клинико-лабораторная эффективность гидрокарбонатно-хлоридно-натриевых вод в лечении хронического пиелонефрита / И.В. Закачурина // Пермский медицинский журнал. 2005. – Т. XXII, № 4. – С. 35-37.
57. Зарубина Н.А. Эффективность использования маломинерализованной воды «Обуховская» в реабилитации детей с обменными нефропатиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Зарубина Наталья Александровна. – М., 2005. – 21 с.

58. Зверев Я.Ф. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов и др. // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 39-50.
59. Зверев Я.Ф. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов и др. // Нефрология. – 2010. Т. 14, № 1. – С. 29-29.
60. Зоркин С.Н. К вопросу о профилактике рецидивов инфекции мочевых путей у детей / С.Н. Зоркин, В.Г. Пинелис, Т.Н. Гусарова и др. // Российский медицинский журнал. – 2006. Т. 14, № 12. – С. 925-928.
61. Зубаренко А.В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоева // Клінічні лекції. 2009. – № 4 (19). – С. 62-68.
62. Игнатова М.С. Детская нефрология / М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищев // Л.: Медицина, 1989. – 286 с.
63. Игнатова М.С. Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты) / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 127-132.
64. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста: прошлое, настоящее, будущее / М.С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 52-57.
65. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века / М.С. Игнатова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 6-13.
66. Игнатова О.А. Дисплазия соединительной ткани у детей с оксалатными нефропатиями / Игнатова О.А, В.И. Маркова, Л.И. Меньшикова и др. // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 6. – С. 29-31.
67. Иллек Я.Ю. Хронический пиелонефрит в детском возрасте / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, А.В. Галанина и др. – монография. – Киров: Кировская областная типография, 2009. 148 с.
68. Кадыров З.А. Принципы консервативной терапии мочекаменной болезни и профилактики рецидивов камнеобразования / З.А. Кадыров, В.Г. Истратов, С.И. Сулейманов // Клиническая медицина. – 2007. – № 1. – С. 21-27.

69. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М: Медпресс-информ, 2009. – 896с.
70. Кирилов В.И. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений / В.И. Кирилов, Н.А. Богданова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 100-104.
71. Ключников С.О. Фурамаг в терапии инфекции мочевой системы у детей / С.О. Ключников // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. – № 4. – С 110-112.
72. Ковальчук В.К. Комплексная гигиеническая оценка влияния экзогенных и эндогенных факторов на возникновение уролитиаза у детского населения / В.К. Ковальчук, В.Н. Лучанинова // Гигиена и санитария. – 2005. – № 4. С. 25-28.
73. Козлова В.В. Клинико-этиопатогенетические особенности пиелонефрита у детей и пути повышения эффективности лечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Козлова Влада Валерьевна. – Пермь, 2007. – 178 с.
74. Колтовой Н.А. Поляризационная микроскопия в диагностике биологических объектов / Н.А. Колтовой // Фотоника. – 2011. – № 6. С. 46-49.
75. Копылова Д.А. Состояние здоровья детей с клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани / Д.А. Копылова // «Наука о человеке»: материалы VI конференции молодых учёных и специалистов. – Томск., 2005. – С.120.
76. Коровина Н.А. Применение минеральной воды «Донат Магния» при заболеваниях мочевой системы у детей / Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, Л.П. Гаврюшова и др. // Педиатрия. – 2005. – № 2. – С. 47-50.
77. Коровина Н.А. Дисметаболические нефропатии у детей / Н.А. Коровина, И.И. Захарова, Л.П. Гаврюшова // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 7. – С. 29-41.

78. Коровина Н.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 1533-1546.
79. Коровина Н.А. Циститы у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумдадзе. – М, 2012. – 36 с.
80. Коровина Н.А.. Диагностика пиелонефрита у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумдадзе. – М, 2011. – 42 с.
81. Коровина Н.А. Применение минеральной воды «Донат Mg» при соматической патологии у детей / Н.А. Коровиной. – Москва, 2004. – 59 с.
82. Корюкина И.П. О развитии новых методов бальнеолечения на курорте «Обуховский» / И.П. Корюкина, И.В. Закачурина, Ю.Н. Маслов // Пермский медицинский журнал. – 2005. – Т. XXII, № 1. – С. 91-93.
83. Косарева П.В. Клинико-микробиологическая характеристика инфекций мочевой системы у детей и перспективы их этиотропной терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Косарева Полина Владимировна. – Пермь, 2004. – 159 с.
84. Косарева П.В. Экспериментальное обоснование новых способов патогенетической коррекции пиелонефрита у детей: дис. док. мед. наук: 14.01.08 / Косарева Полина Владимировна. – Челябинск, 2010. – 442 с.
85. Котлярова М.С. Особенности сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии / М.С. Котлярова // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 2. – С. 19-21.
86. Князева Н.А. Особенности течения микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей грудного возраста города Иркутска / Н.А. Князева // Материалы всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины». – г. Иркутск, 2012. – С. 6.
87. Краснова Т.В. Инфекция мочевых путей / Т.В. Краснова // Клиницист. – 2008. – № 2. – С. 23-27.
88. Красноперова О.И. Гендерные и возрастные особенности ожирения у детей и подростков пермского края и факторы риска прогрессирования заболевания:

- дис. кан. мед. наук: 14.01.08 / Красноперова Ольга Игоревна. – Пермь, 2013. – 149 с.
89. Краснопольская Н.С., Яшина Л.М. Внешние стигмы дисморфогенеза при малых аномалиях сердца и их взаимосвязь с эхокардиографическими изменениями у молодых людей в возрасте 20-24 лет / Н.С. Краснопольская, Л.М. Яшина // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 78, № 3. – С.82-88.
90. Кривоносова Е.П. Прогностическая значимость оценки адаптационных реакций организма при пиелонефрита у детей / Е.П. Кривоносова, Г.М. Летифов // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 5. – С. 62-68.
91. Кудин М.В. Распространённость и структура нефропатий в популяции детей, проживающих в городе с цементной промышленностью / М.В. Кудин // Фундаментальные науки и практика: сб. материалов третьей Международной телеконференции. – Томск., 2010. – С. 30-33.
92. Куницкая Н.А. Поражение почек при сочетании метаболического синдрома и подагры в пожилом возрасте / Н.А. Куницкая // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 98-101.
93. Кутафина Е.К. Лечебное питание детей с различными видами кристаллурий / Е.К. Кутафина, Н.Н. Картамышева, Т.Э. Боровик и др. // Медицинский совет. – 2008. – № 1-2. – С. 13-20.
94. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа / В.З. Кучеренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 245 с.
95. Ларина Т.А. Распространённость гиперкальциурии по результатам скринингового обследования детей региона с высокой частотой мочекаменной болезни / Т.А. Ларина, Т.А. Кузнецова, А.Н. Цыгин // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 3. – С. 41-44.
96. Лойманн Э. Детская нефрология / Э. Лойманн, А.Н. Цыгин, А.А.Саркисян. – М: Медицина, 2010 – 387 с.
97. Лебедева Г.В. Использование минеральной воды «Серебряный ключ» в комплексном лечении детей с хроническим пиелонефритом и

- дизметаболическими нефропатиями: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Лебедева Галина Викторовна. – Барнаул, 2010. – 174 с.
98. Лебедева Г.В. Применение минеральной воды «Серебряный ключ» в комплексной лечении детей с хроническим пиелонефритом и дизметаболическими нефропатиями / Г.В. Лебедева, Б.А. Неймарк // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 1. – С. 104-109.
99. Лукьянов А.В. Инфекции мочевой системы у детей (этиология, механизмы развития, диспансеризация): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.14 / Лукьянов Александр Васильевич. – Омск, 2005. – 45 с.
100. Лукьянов А.В., Долгих В.Т., Турица А.А. Инфекции мочевой системы у детей – от Вальтера Бирка до наших дней / А.В. Лукьянов, В.Т. Долгих, А.А. Турица // Нефрология и диализ. – 2006. – № 5. – С. 272-278.
101. Лучанинова В.Н., Семешина О.В. Факторы риска, ранние клинические и лабораторные признаки дизметаболических нефропатий у детей / В.Н. Лучанинова, О.В. Семешина // Практика педиатра. – 2007. – № 5. – С. 24-26.
102. Мазо А.М. Фракционная экскреция натрия и литогенные субстанции в моче у детей с уролитиазом / А.М. Мазо, А.И. Акопян, С.Н. Зоркин и др. // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 299-302.
103. Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин., И.М. Воронцов. – СПб.: Изд-во Фолиант, 2009. – 883 с.
104. Максудова А.Н. Исходы дизметаболических нефропатий: результаты ретроспективного исследования / А.Н. Максудова, И.Г. Салихов, С.В. Мальцев // Клиническая нефрология. – 2011. – № 5. – С. 51 – 53.
105. Малкоч А.В. Дизметаболические нефропатии у детей / А.В. Малкоч, В.А. Гаврилова // Лечащий врач. – 2006. – № 1. – С. 32-36.
106. Мальцев С.В. Этапы развития дизметаболического поражения почек у детей / С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова // Вопросы современной педиатрии. 2006. – Т. 5, № 1. – С. 362-363.
107. Мальцев С.В. Функциональное состояние почек и новые возможности противорецидивной терапии при хроническом пиелонефрите у детей / С.В.

- Мальцев, Т.В. Михайлова, Д.Р. Мустакимова // Практическая медицина. 2010. – № 45. – С. 106-109.
108. Мальцев С.В. Состояние парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите у детей и новые возможности противорецидивной терапии / С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова, Д.Р. Мустакимова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 4. – С. 72-78.
109. Малыгина Л.С. Лабораторные исследования и их интерпретация в практике детского врача / Л.С. Мальцева. – Пермь.: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. – 83 с.
110. Малявская С.И. Роль гиперурикемии в концепции оксидативного стресса при метаболическом синдроме у детей. Новый взгляд на старую проблему / С.И. Малявская, А.В. Лебедев, В.А. Терновская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т 57, № 4 (2). – С. 99-104.
111. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1988. – Т. 2. – С. 299–306.
112. Миронова И.М. Атлас осадков мира / И.М. Миронова, Л.А. Романова. – М., 2007. – 171 с.
113. Михайлова Т.В. Состояние парциальных функций почек / Т.В. Михайлова, С. С. Винокурова // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 2. – С. 38-40.
114. Мотина Н.В. Благоприятное воздействие антиоксидативной терапии на структурную перестройку почки в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза / Н.В. Мотина, Я.Ф. Зверев, А.В. Лепилов и др. // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 57-61.
115. Мухин Н.А. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, М.В. Лебедев // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 6. – С. 5-11.
116. Мухин Н.А. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 716с.
117. Назаров А.А. Долголетие без болезней. Минеральные воды на страже здоровья / А.А. Назаров. – М.: Открытое Решение, 2009. – 152 с.

118. Наумов А.С. Использование минеральной воды курорта «Усть-Качка» при хроническом пиелонефрите / А.С. Наумов, С.А. Наумов // Материалы научной сессии ПГМА. – Пермь, 2004. – С. 285-286.
119. Наушбаева А.Е. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей / А.Е. Наушбаева, К.А. Кабулбаев, А.Л. Румянцев и др. // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 48-62.
120. Недогода С.В. Роль препаратов магния / С.В. Недогода // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 61-66.
121. Нежданова М.В. Течение и исход пиелонефрита у детей в условиях загрязнения окружающей среды свинцом и ртутью: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.09 / Нежданова Марина Викторовна. – М., 2005. – 23 с.
122. Неймарк А.И. Использование минеральной воды «Серебряный ключ» в комплексном лечении больных с уролитиазом / А.И. Неймарк, В.А. Вольф, И.Э. Сибуль и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии, лечебной физической культуры. – 2002. – № 3. – С. 47-48.
123. Неймарк А.И. Влияние комплексной терапии с использованием минеральной воды на санаторно-курортном этапе реабилитационного лечения больных хроническим пиелонефритом / А.И. Неймарк, А.В. Давыдов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2009. – № 1. – С. 5-8.
124. Неймарк А.И. Лечение больных с урологической патологией в условиях санатория с использованием серосодержащей минеральной воды / А.И. Неймарк, Е.В. Лебедев, Г.В. Лебедева и др. // Физиотерапия, бальнеолечение и реабилитация. – 2007. – № 5. – С. 25-28.
125. Неймарк А.И. Роль физико-химического и биохимического состава мочи в генезе сочетанной мочекаменной и желчекаменной болезни / А.И. Неймарк, А.В. Фидиркин, В.И. Савенко // Урология. – 2002. – № 2. – С. 37-39.
126. Нетребенко О.К. Младенческие истоки ожирения / О.К. Нетребенко // Лечение и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 42-49.

127. Нечаева Г.И. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста при дисплазиях соединительной ткани / Г.И. Нечаева // Дисплазии соединительной ткани. – 2008. – №1. – С. 12-15.
128. Ни А.Н. Структура гомеостатических почечных функций при дизметаболических нефропатиях у детей / А.Н. Ни, В.Н. Лучанинова, В.В. Попова и др. // Нефрология. – 2004 – Т 8, № 2. – С. 68-72.
129. Ни А. Катамнестическое наблюдение детей, перенёсших пиелонефрит / А. Ни, В.Н. Лучанинова // Pacific Medical Journal. – 2005. – № 3. – С. 34-36.
130. Николаева С.Н. Особенности поражения почек у детей с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Николаева Светлана Николаевна. – Оренбург, 2010. – 35 с.
131. Османов И.М. Современные технологии в диагностике и лечении дизметаболических нефропатий у детей / И.М. Османов, В.В. Длин // Практика педиатра. – 2006 . – № 10. – С. 32-34.
132. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. – СПб: СОТИС, 1997. – 718 с.
133. Папиж С.В. Клинико-генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1-го типа / С.В. Папиж, Л.С. Приходина, Е.Ю. Захарова и др. // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 63-69.
134. Папиж С.В. Нефрокальциноз у детей / С.В. Папиж, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 70-77.
135. Перепанова Т.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов / Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, В. А. Руднов и др. – М.: Прима-принт, 2013. – 64 с.
136. Перепанова Т.С. Проблемы лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей / Т.С. Перепанова, П.Л. Хазан, Е.М. Волкова и др. // Урология. – 2011. – № 3. – С. 1-5.
137. Петросян Э.С. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции мочевых путей у детей / Э.С. Петросян, В.А. Гаврилова, А.Ю. Резников // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 85-88.

138. Пикулева Я.Н. Качество воды используемой для питьевых нужд на юге Тюменской области. IV Международная студенческая электронная научная конференция. 2012 [Электронный ресурс]. – URL: www.rae/forum (11.08.2013).
139. Попов С.В. Современные принципы лечения и профилактики катетерассоциированных инфекций мочевых путей у больных с нейрогенными расстройствами мочеиспускания / С.В. Попов // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С. 18-21.
140. Попова Е.В. Экологически детерминированные факторы риска обменных заболеваний органов мочевой системы у детей города Тюмени / Е.В. Попова, С.М. Удзиева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 547-550.
141. Порядина Г.И. Вопросы профилактики ожирения и метаболического синдрома (по результатам работы «школы рационального питания для детей и подростков с ожирением) / Г.И. Порядина, Е.А. Коваленко, М.Ю. Щербакова // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 37-42.
142. Прахин Е.И. Оксалатно-кальциевый нефролитиаз в детском возрасте / Е.И. Прахин, М.Ю. Реушев, С.В. Бороздуев и др. // Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 67-70.
143. Приказ № 535 Министерства здравоохранения СССР от 22 апреля 1985г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – 1985 – 126 с.
144. Пушкарёва Е.Ю. Клинико-патогенетические механизмы формирования дизметаболической нефропатии у детей в зависимости от возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Пушкарёва Елена Эрьевна. – Тюмень, 2010. – 18 с.
145. Пушкарёв Д.Ю. Урология / под. ред. Д.Ю. Пушкарёва. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 380 с.
146. Рафальский В.В. Неосложнённые инфекции мочевыводящих путей: динамика устойчивости основных возбудителей в России / В.В. Рафальский, И.В.

- Маляев, И.М. Рохликов и др. // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 7. – С. 58-60.
147. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применения пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // . – М: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
148. Ривкин А.М. Мочекислый диатез – всегда ли это проявление нарушения пуринового обмена? / А.М. Ривкин // Лечащий врач. – 2011. – № 8 . – С. 14-16.
149. Ривкин А.М. Гематурия как проявление изолированного мочевого синдрома у детей / А.М. Ривкин, Н.А. Лисовская // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 32-35.
150. Ровда Ю.И. Пуриноз (нервно-артритический диатез) и некоторые заболевания у детей и взрослых / Ю.П. Ровда, Л.М. Казакова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2005. – № 2(21). – С.3-8.
151. Рожкова Т.А. Гиперурикемия у пациентов с высоким содержанием триглицеридов. Сочетание генетических, средовых факторов и тактика лечения / Т.А. Рожкова, В.А. Амелюшкина, Е.Б. Яровая и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 3-8.
152. Рудавина Т.И. Клинико-лабораторные особенности диагностики экзозависимой патологии органов мочевыделительной системы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. – Пермь, 1997. – 18 с.
153. Руднева А.А. Лабораторные методы в диагностике мочекаменной болезни / А.А. Руднева, А.В. Козлов, Г.Д. Болшаков и др. // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 2 (27). – С. 3-7.
154. Рыбина И.Л., Вощула В.И. Оценка метаболизма оксалата в этиопатогенезе мочекаменной болезни [Электронный ресурс]. – [http // www.bsmu.by/index.php.optio](http://www.bsmu.by/index.php.optio) (02.04.2013).
155. Рычкова С.В. Дизметаболические нефропатии в педиатрической практике / С.В. Рычкова // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 11-15.

156. Сафина А.И. Антибактериальная терапия пиелонефритов у детей с учётом состояния резистентности возбудителей / А.И. Сафина // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 3. – С. 44-49.
157. Свечникова Е.В. Результаты динамического наблюдения детей с врождёнными обструктивными аномалиями верхних мочевых путей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Свечникова Елена Васильевна. – Пермь, 2005. – 175 с.
158. Сидоренко С.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I / С.В. Сидоренко, Д.В. Иванов // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т. 50, № 1. – С. 3-11.
159. Сидоренко С.В. Возможности использования хлоридной натриево-магниевой-кальциевой минеральной воды в лечении детей с дизметаболической нефропатией / С.В. Сидоренко, Т.И. Завгородько, В.Н. Завгородько // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2008. – № 5. – С. 41-42.
160. Сидоренко С.В. Антибиотикограмма: диско-диффузионный метод. Интерпретация результатов / С.В. Сидоренко, В.Е. Колупаев. – М.: Sanofi Pasteur, 1999. – 32 с.
161. Синицин П.А. Метаболический синдром у детей / П.А. Синицин, М.Ю. Щербакова, В.И. Ларионова и др. // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 124-127.
162. Смирнова Н.Н. Можно ли диагностировать дизметаболическую нефропатию (оксалурию) при обнаружении кристаллов оксалата кальция в разовых порциях мочи? / Н.Н. Смирнова // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 106-107.
163. Спасов А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов. – Волгоград: Отрок, 2006. – 56 с.
164. Спасов А.А. Влияние солей магния и их сочетаний с витамином В6 на кристаллурию оксалатов, возникшую в условиях алиментарного дефицита

- пиридоксина / А.А. Спасов, Н.Н. Иежица, М.В. Харитонова и др. // Урология. – 2009. – № 3. – С. 22-25.
165. Стахова Т.Ю. Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертонией и уратным дизметаболизмом с поражением почек / Т.Ю. Стахова, А.А. Пулин, М.М. Северова и др. // Терапевтический архив. – 2011. – № 10. – С. 36-40.
166. Строева В.П. Дифференциальная диагностика мочевого синдрома у детей / В.П. Строева // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2010. – № 2 (41). – С. 3-9.
167. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии / В.С. Сухоруков. М.: Медпрактика, 2011. – 287 с.
168. Тиктинский О.Л. Мочекаменная болезнь/ О.Л. Тиктинский. – СПб: Питер, 2000. С. 370.
169. Тимофеева Е.П. Особенности течения хронического пиелонефрита у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани / Е.П. Тимофеева, Т.И. Рябчикова, Т.В. Карцева и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26, № 3. – С. 53-56.
170. Титов В.Н. Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндоэкологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления / В.Н. Титов, В.А. Дмитриев, О.В. Гущина и др. // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 5. – С. 483-501.
171. Третьяков А.А. Реабилитация больных хроническим калькулёзным пиелонефритом на курорте / А.А. Третьяков, А.С. Кайсинова, М.М. Мищенко и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – № 3. – С. 19-22.
172. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике / Е.Л. Трисветова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8(4). – С. 545-553.
173. Тудакова В.Г. Эффективность сульфатной магниевно-кальциевой минеральной воды в лечении больных хроническим холециститом / В.Г. Тудакова, Е.В.

- Владимирский, Т.Г. Кунстман // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2013. – № 3. – С. 41-44.
174. Турица А.А. Инфекции мочевой системы у новорожденных детей: предрасполагающие факторы / А.А. Турица, Е.И. Парикина, А.В. Григорьева // Материалы V Российского конгресса по детской нефрологии. – Воронеж., 2006. – С. 227-228.
175. Украинцев С.Е. Некоторые аспекты питания детей дошкольного возраста в формировании пищевых привычек и их влияние на состояние здоровья / С.Е. Украинцев // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 91-95.
176. Фоминых Г.В. Клинико-лабораторная характеристика уратной нефропатии у детей: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Фоминых Галина Викторовна. – Екатеринбург, 2006. – 166 с.
177. Хасанова Ю.Л. Характер течения пиелонефритов у детей с кристаллурией [Электронный журнал] / Ю.Л. Хасанова, Е.Б. Ковярова, А.В. Суворов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – Режим доступа: URL: // [www.science – education. ru / 106-7810 \(02042013\)](http://www.science – education. ru / 106-7810 (02042013)).
178. Хворов В.В. Некоторые вопросы консервативного лечения уролитиаза (обзор зарубежной литературы) / В.В. Хворов // Российский медицинский журнал. – 2007. Т 15, № 29. – С. 2260-2264.
179. Храйчик Е. Секреты нефрологии: пер. с англ. / под ред. Ю.В. Наточина. – СПб.: Невский диалект, 2001. – 302 с.
180. Хрущёва Н.В., Сафронова Л.Е. Результаты открытого исследования эффективности применения препарата цистон при обменных нефропатиях у детей. URL: www. transatlantic.ru (16.03.2013).
181. Черепанова Е.В. Факторы риска мочекаменной болезни у детей (обзор литературы) / Е.В. Черепанова, Н.К. Дзеранов // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 7. – С. 23-28.
182. Шатохина С.Н. Диагностическое значение кристаллических структур биологических жидкостей в клинике внутренних болезней: : автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.05 / Шатохина Светлана Николаевна. – М., 1995. – 40 с.

183. Шатохина О.В. Сравнительная эффективность противорецидивной терапии фурагином и фурамагом при инфекции мочевой системы / О.В. Шатохина // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – Т. 3, № 6. – С. 10-14.
184. Шатохина О.В. Сравнительная эффективность различных режимов лечения дисметаболических нефропатий у детей / О.В. Шатохина, И.М. Османов, В.В. Длин и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 1. – С. 78-82.
185. Шатохина О.В. Современные методы лечения инфекции мочевой системы у детей / О.В. Шатохина, И.М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 1-6.
186. Шилов А.М. Взаимосвязь дефицита магния и метаболического синдрома / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, В.Б. Марковский и др. // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, № 8. – С. 576-581.
187. Шинкарик О.В. Клинико-морфологические особенности хронических гастродуоденитов у детей и совершенствования методов лечения: дис. ...канд. мед. наук: 10.00.08 / Шинкарик Ольга Владимировна. – Пермь, 2009. – 149 с.
188. Шинкарик О.В. Влияние минеральной воды «Ключи» на кислотообразующую продукцию желудка при курсовом лечении детей с хроническим гастродуоденитом в условиях стационара / О.В. Шинкарик, П.В. Косарева, Н.И. Аверьянова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 661-662.
189. Шмид В. Ткани животных организмов в поляризованном свете / В. Шмид. F. Cohen, Bonn. 1924, 86 с.
190. Штина И.Е. Особенности развития и течения хронического необструктивного пиелонефрита у детей, проживающих в различных санитарно-гигиенических условиях среды обитания, совершенствование лечебно-профилактической схемы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Штина Ирина Евгеньевна. – Пермь, 2012. – 183 с.

191. Щербак И.Б. Современная фитотерапия мочекаменной болезни / И.Б. Щербак // Украинський Медичинський часовник. – 2012. – Т.91, 5. – С. 84-85.
192. Щербак А.В. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек / А.В. Щербак, Л.В. Козовская, И.Н. Бобкова и др. // Терапевтический архив. – 2013. – № 6. – С. 100-104.
193. Щукова И.В. Альтернативные источники питьевой воды в городе Перми / И.В. Щукова // Современные наукоёмкие технологии. – 2010. - № 7. – С. 94-99.
194. Эрман М.В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах: справочное руководство / М.В. Эрман. – СПб: Специальная литература, 1997. – 414 с.
195. Эрман М.В. Лечение инфекции мочевой системы у детей (клиническая лекция) / М.В. Эрман // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 16-19.
196. Эрман М.В. Инфекция мочевой системы / М.В. Эрман // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 61-67.
197. Яковлев С.В. Бессимптомная уроинфекция / С.В. Яковлев, В.С. Яковлев // Consilium medicum. – 2007. – Т.7, № 7. – С.524-526.
198. Adam L. MPH et al Compliance With Cuidelines for the Medical Care of First Urinary Tract infections in infants / L. Adam, P. Frederick // A Population-Based Study Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, № 6. P. 1474-1478.
199. Afshinnia F. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts / F. Afshinnia, T. Wiit, S. Duval et al. // Nephrology, Dialysis, Transplantation: European Renal Association. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 1173-1183.
200. Atthobati J. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study / J. Atthobati, A. Brantsma, R. Ganaevoort et al. // NDT. – 2006. – Vol. 21, № 11. – P. 3106–3114.
201. Baker J.F. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? /J.F. Baker, E. Chen, H.R. et al. // Am J Med. – 2005, № 118. – P. 816-826.

202. Belostotsky R. Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III / R. Belostotsky, E. Seboun, G. Idelson // *Am J Hum Genet* . – 2010. – Vol. 87, № 3. – P. 392-399.
203. Benzerara K. Search for microbial signatures with in human and microbial calcification using soft x-ray spectromicroscopy / K. Benzerara, V. Miller, G. Barell et al. // *J Invest Med*. – 2006. № 54. – P. 367-379.
204. Bergland K. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings / K. Bergland, L. Fredric // *Kidney Int*. – 2012. – June; 81(11). – P. 1140-1148.
205. Bichler K.H. The-eight years of stone meetings in Europe / K.H. Bichler // *Urol Res*. – 2006. – Vol. 34, № 2. – P. 70-78.
206. Bjerklund T.E. Prevelence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments / T.E. Bjerklund, M.Gek, K. Naber et.all // *Eur Urol*. – 2007. – Vol. 51. – P. 1100-1112.
207. Borigi L. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria / L. Borigi, T. Schianchi // *N. Engl. J. Med*. – 2002. – Vol. 346, № 2. – P. 74-84.
208. Bourre J.M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients / J.M. Bourre // *J. Nutr. Health Aging*. – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 377-385.
209. Bravic V. Mitrale Valve Prolapse / V. Bravic, D. Alan // *Medscape Reference* Posted oct: 2008, Updated: Jul 30, 2008.
210. Butter Weck V. Herbal medicines in the management urolithiasis: alternative or complementary? / V. Butter Weck, S. Khan // *Planta Med*. – 2009. – Vol. 75, № 10. – P. 1095-1103.
211. Cameron M.A. Nephrolithiasis in children /M.A. Cameron, K. Sarhaee, O.W. Moe // *Pediatric Nephrology*. – 2005. – Vol. 20, № 11. – P. 1587-1592.
212. Cannon G.M. Ureteroscopic management of lower-pole stones in a pediatric population / G.M. Cannon, M.C. Smaldone, H.Y. Wu et al. // *J. Endourol*. – 2007. – Vol. 21, № 10. – P. 1179-1182.

213. Caudarella R. Urinary citrate and renal stone disease: The preventive role of alkali citrate treatment / R. Caudarella, F. Vescini // *Arch Ital Urol Androl.* – 2009. – Vol. 81, № 3. – P. 182-187.
214. Chaudhary D.P. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review / *Biol Trace Elem Res.* 2010. – Vol. 134, № 2. – P. 119-129.
215. Chen J. Association between the metabolic syndrome and kidney disease in Chinese adults / J. Chen, D. Gu, C. Chen et al. // *NDT.* – 2007, № 22(4). – P. 1100-1106.
216. Chen C. J. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated monosodium urate crystals / C.J. Chen, Y. Shi, A. Hearn et al. // *J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 8. – P. 2262–2271.
217. Chung J. D. Influence of 24-hour urine chemistry studies and recurrent urolithiasis in children / J. Chung, T. Kim // *Korean J. Urol.* 2012. – Apr; 53(4). – P. 260-274.
218. Choong S. Biofilms and their role in infections in urology / S. Choong, H. Whitfield // *Br. J Urol.* – 2000. – Vol. 86. P. 935-941.
219. Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging / P. Cochart, A. Liutkus // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1075-1081.
220. Cohen A. Compliance With Guidelines for the Medical Care of First Urinary Tract Infections in Infants: A Population-Based Study / A. Cohen, F. Rivara, R. Davis et al. // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 1474–1478.
221. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach / L. Copelovitch // *Pediatr. Clin. North. Am.* 2012. – Aug; 59(4). – P. 881-896.
222. Classen H.G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence / H.G. Classen // *Rom. J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 491-501.
223. Currie M.L. Follow-up urine cultures and fever in children with urinary tract infections / M.L. Currie, M. Lindsay, S. Carolyn et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2003. – Vol. 157, № 12. – P. 1237–1240.
224. Daudon M. Clinical value of crystalluria study / M. Daudon, P. Jungers, B. Lacour // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* – 2004. – Jul-Aug.; 62(4). – P. 379-393.

225. Daudon M. Clinical value of cristalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi / M. Daudon, P. Jungers // *Nephrol. Physiol.* – 2004. – Vol. 98. – P. 31-36.
226. Dencker M. Tendon between the Fossa Ovalis and the Anterior Mitral Valve Leaflet / M. Dencker, J. Holm, A. Johansson // *Echocardiography.* – 2009. – Vol. 26, № 10. – P. 1274-1275.
227. Devuyst O. Tamm-Horsfall protein or uromodulin new ideas about an old molecule / O. Devuyst, K. Pahan, Y. Pirson // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20, № 7. – P. 1290-1294.
228. Elin R.S. Blood magnesium status of patients with parathyroid disease / RS Elin, J.M. Hosseini, L. Fitzpatrick et al. // *Magnes Tr Ele.* – 1990. – Vol. 9. – P. 119-123.
229. Filipe P. Anti-pro-oxidant effects of urate in copper-induced low-density lipoprotein oxidation / P. Filipe, J. Haigle, J. Freitas et al. // *Eur J Biochem.* – 2002. – Vol. 269, № 22. – P. 5474-5483.
230. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic cost / B. Foxman // *Am. S. Med.* – 2002. – Vol. 113. – P. 5s-13s.
231. Grenier N. Update of renal imaging / N. Grenier, O. Hauger // *Semin Nucl Med.* 2006. – № 36. – P. 3-15.
232. Gul A. Models for protein binding to calcium oxalate surfaces / A. Gul, D. Rez // *Urol Res.* – 2007. – Vol. 35, №2. – P. 63-71.
233. Halperin M.L. Mechanisms to concentrate the urine: an opinion/ M.L. Halperin, K.S. Kamel, M.S. Oh // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 416-422.
234. Harambat S. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the P. Gly170Arg AG XT with a better outcome / S. Harambat, S. Farque, C. Acquaviva // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77, № 5. – P. 443-449.
235. Hassani M. A. Influence of urinary citrate levels on spontaneous calcium oxalate dehydrate cristalluria / M. Hassani, C. Hennequin, P. Lacour et al. // *Prog. Urol.* – 2005. – Sep; 15(4). – P. 650–655.

236. Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies / K.A. Head // *Altern Med Rev.* – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 294-299.
237. Hess B. Pathophysiology, diagnosis and conservative therapy in calcium kidney calculi / B. Hess // *Ther Umsch.* – 2003. – Vol. 60 (2). – P. 79-87.
238. Hoberman A. Imaging studies after a first febrile urinary tract in young children / A. Hoberman, R. Charron // *Journal Medicine.* – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 195-202.
239. Hoppe B. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis / B. Hoppe, M. Kemper // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 473-477.
240. Iezhitsa I.N. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure-pathophysiology, consequences and replenishment / I.N. Iezhitsa // *Clin Calcium.* – 2005. – Vol. 15, № 11. – P. 123-133.
241. Jalal D.I. Uric acid as a mediator of diabetic nephropathy / D.J. Jalal, D.M. Maahs, P Hovind et al. // *Semin Nephrol.* – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 459–465.
242. Khan S.R. Role of renal epithelial cells in the in the initiation of calcium oxalate stones / S.R. Khan // *Nephrol Exp Nephrol.* – 2004. – Vol. 98, № 2. – P. 55-60.
243. Khosla U.N. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and vasoconstriction / U.N Khosla, S. Zharikov, J. Finch et al. // *Kidn Intern.* – 2005, № 67. P. 1739 – 1742.
244. Khundmir S.G. Novel regulatory function for NHERF-1 in Nipt2a transcription / S.C. Khundmir, A. Ahmad, R.E. Bennett // *Am J Physiol Renal.* – 2008, № 294. – P. 840-849.
245. Kim S. M. Reducing Serum Uric Acid Attenuates TGF-b(1)-Induced Profibrogenic Progression in Type 2 Diabetic Nephropathy / S.M. Kim et al. // *Arthritis Rheum.* 2012. – Vol. 121, № (3-4). – P. e109–e121.
246. Kirov S.M. Biofilm differentiation and dispersal in mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis / S.M Kirov, Webb J.S, C.Y O'may et al. // *Microbiology.* – 2007. – Vol. 153. – № 10. P. 3264–3274.
247. Kolz M. Meta-Analysis of 28,141 Individuals Identifies Common Variants within Five New Loci That Influence Uric Acid Concentrations / M. Kolz, T. Johnson, S. Sanna et al. // *PloS Genet.* – 2009. – Vol.5, № 6: e1000504.

248. Kulaksizoglu S. Impact of various modifiers on calcium oxalate crystallization / S. Kulaksizoglu, M. Sofikerim, C. Cevic // *Int J Urol.* – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 214-218.
249. Kumar V. Protein regulation of intrarenal crystallization / V. Kumar, J. Lieske // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 374-380.
250. Kuo C. F. Significance of serum uric acid levels in the risk of all-cause and cardiovascular mortality / C.F. Kuo, L See, K Yu et al. // *Reumatology (Oxford).* – 2013. – P. 52–127.
251. Lapointe S.Y. NPT2a gene variation in calcium nephrolithiasis with renal phosphate leak / S.Y. Lapointe, S. Tessier, Y. Paquette // *Kidney Int.* – 2006, № 69. – P. 2261-2267.
252. Lewis K. Riddle of biofilm resistance / K. Lewis // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2001. – Vol. 45, № 4. P.999-1007.
253. Li Y.L. The correlation between uric acid and the incidence and prognosis of kidney diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Y. L. Li // *Zhona-ghua Nei Ke Za Zhi.* – 2011. – Vol. 50, № 7. – P. 555-561.
254. Lieske J.C. The effect of ions at the surface of calcium oxalate monohydrate crystals on cell crystalinteractions / J.C. Lieske, G. Farrell, S. Degenello // *Urol Res.* – 2004. – Vol. 32, № 2. – P. 117-123.
255. Matos V. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population / V. Matos, Melle G, Boulat O et al // *J Pediatr.* – 1997. - № 131. – P. 252-257.
256. Matsuo. H. Mutation in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hyperuricemia / H. Matsuo, T. Chiba, S. Nagamori et.al // *Am. J. Human Genet.* – 2008. – Vol. 83. – P. 744.
257. Mbabazi P.S. Examining the relation-ship between urogenital schistosomiasis and HIV infection / P.S. Mbabazi, O. Anda, D. Fitzgerald et al. // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2011. – Vol. 12, № e1396.

258. Miftsioplu N. Association between Randall's plaque and calcifying nanoparticles / N. Miftsioplu, K. Vejdani, O. Lee et al. // *Int J Nanomed.* – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. 105–115.
259. Mittal R. Gut-inhabiting bacterium *Oxalobacter formigenes*: role in calcium oxalate urolithiasis / R. Mittal, R. Kumar // *J. Endourol.* – 2004. – Vol. 18, № 5. – P. 418-424.
260. Nakahishi T. Functional cooperation of URAT1 (SLC22A12) and URATv1 (SLC2A9) in renal reabsorption of urate / T. Nakahishi, K. Ohya, S. Shimada et.al // *Nephrol Dial Transplant.* – 2013/ - Vol. 28. – P. 603-611.
261. Nikibakhsh A. Normal values for random urinary calcium to creatinine in Iranian children / A. Nikibakhsh, A. Seyedzaden, H. Mahmoodzadeh et al. // *Iran J. Pediatr.* – 2008. – Sep; 18(3). – P. 263–266.
262. Niskanen L.K. Uric acid levels as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L.K. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyyssonen et al. // *Arch Intern Med.* – 2004, № 164. – P. 154.
263. Ouchi N. Adipocines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. Parcer, J. Lugus et al. // *Immunology.* – 2011. – Vol. 11. – P. 85-97.
264. Pace J.L. Biofilm infection and antimicrobial therapy / J.L Pace, M.E. Rupp, R.G. Finch et al. // *Boca Ration: Taylor & Francis Group.* 2006. 495 p.
265. Poyrazoğlu H. M. Urinary uric acid: creatinine ratios in healthy Turkish children / H. Poyrazoğlu, R. Düsünsel, C. Yazici et al. // *Pediatr. Int.* – 2009. – Vol. 51, № 4. – P. 526-529.
266. Prie D. Frequency of renal phosphate risk among patients with calcium nephrolithiasis / D. Prie // *Kidney Int.* – 2001, № 60. – P. 272-276.
267. Quispe Gonzales J De layed diagnosis of primary hyperoxaluria in a yang patient with advanced chronic renal failure / J. Quispe Gonzales // *Nefrologia.* – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 227-29.
268. Randrianirina F. Antimicrobial resistance among uropathogens that caus community-acquired urinary tract infections in Antanarivo, Madagascar / F.

- Randrianirina, S.J. Soares, S.F. Corod et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 59. – № 2. – P. 309-312.
269. Rosolowsky E. T. High-Normal Serum Uric Acid is Associated with impaired Glomerular Filtration Rate in Nonproteinuria patients with Type 1 Diabetes / E.T Rosolowsky, H. Linda, N. Maselli et al. // *Clin. S. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol.3. – P. 706–713.
270. Saag K. G. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout / K.G. Saag, H. Choi // *Arthritis Res Ther.* – 2008, 324. – P. 1-7.
271. Sampey B. Cafeteria diet is a robust model of inflammation: comparison to high-fat diet / B. Sampey, A. Vanhoose, H. Winfield // *Obesity.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1109-1117.
272. Saydah S. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors – United States, 1999-2004 / S. Saydah, M. Eberhardt, N. Rios-Burrows et al. // *JAMA.* – 2007. – № 295. – P. 1767-1768.
273. Schilingmann T.I. Genetics of hereditary of magnesium homeostasis / T.I. Schilingmann, M. Konrad, H.W. Seyberth // *Pediatr Nephrol.* – 2004, – Vol. 19. – P. 13-25.
274. Sicora P. Evaluation of oxalate/creatinine ratio in the second morning urine sample of health school children / P. Sicora, H. Zaiaczkowska, Z. Zinkiewicz et al. // *Pol. Merkur Lekarski.* – 2001. – Apr; 10(58). – P. 271–273.
275. Siener R. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization / R. Siener, A. Jahnen // *European journal of clinical nutrition.* – 2004, - Vol. 58, № 2. – P. 270-276.
276. Siener R. The role of overweight and obesity in calcium oxalate formation / R. Siener, S. Clatz, C. Nocolay et al. // *Obes. Res.* – 2004. – Jan; 12(1). – P. 106–113.
277. Simonetti G.D. Examination of urine in the child / G.D. Simonetti, M. Konrad // *Ther. Umsch.* – 2006. – Vol. 63, № 9. – P. 579-584.
278. Spor A. Investigating the effect of the environment and host genotype on the gut microbiome / A. Spor, O. Koren, R. Ley // *Microbiology.* – 2011. – Vol. 9. – P. 279-290.

279. Stein G.E. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7 day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection / GE Stein // *Clin. Infect. Dis.* – 1999, № 21. – P. 1864-1872.
280. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders / R. Swaminathan // *Clin. Biochem. Rev.* – 2003. – Vol. 24, № 2. P. 47-66.
281. Taylor E. N. Body size 24-hour urine composition / E.N. Taylor, G.C. Curhan // *Am J. Kidney Dis.* – 2006. – Dec; 48(6). – P. 905-915.
282. Tefeki A. Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? / A. Tefeki, T. Esen, O. Ziyilan et al. // *Urol. Int.* – 2003. – Vol. 70 (4). – P. 273–277.
283. Thamilselvan S. Effect of vitamin E and mannitol on renal calcium oxalate retention in experimental nephrolithiasis / S. Thamilselvan, R. Selvar // *Source J Biochem Biophys.* – 1997. – Vol. 34, № 3. – P. 319-323.
284. Toblli J.E. Urinary calcium oxalate supersaturation beyond nephrolithiasis. Relationship with tubulointerstitial damage / J.E. Toblli, M. Angerosa, I. Stella et al. // *Medicina (B. Aires).* – 2003. – Vol. 63. – № 2. – P. 97-04.
285. Tungsanga S. Renal tubular cell damage, and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment / S. Tungsanga, P. Sriboonlue, P. Futrakul et al. // *Urol Res.* – 2005. – Vol. 33, № 1. – P. 452-456.
286. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences / K. Ueshima // *Magnes Res.* – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 275-284.
287. Vandepitte J. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / J. Vandepitte, K. Engbaek // Пер. с англ. Женева. ВОЗ. – 1994; 45 (51). – С. 117-118.
288. Vercoelen C.F. Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention / C.F. Vercoelen, A. Verhulst // *Kidney Int.* – 2007, № 72. – P. 13-18.
289. Voets T. TRPM6 Forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} Absorbtion / T. Voets, B. Nilius, S. Hoefs et al. // *J Biol Chem.* – 2004. – № 279. – P. 19-25.

290. Warring W. S. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults / W. Warring, A. Convery, V. Mishra et al. // *Clinical Science*. – 2003, № 105. – P. 425–430.
291. Waring W.S. Uric Acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers / W.S. Waring, A. Convery, V.Mishra et al. // *Diabetes*. – 2006, № 55. – P. 3127-3132.
292. Wesse J. Oxalate degradation by intestinal lactic acid bacteria in dogs and cats / J. Wesse, H. Wesse // *Vet Microbiol*. – 2004. – Vol. 101, № 3. – P. 161-166.
293. White A.R. Augmentin in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent / A.R. White, C. Kaye, J. Poupard et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. Vol. 53 (1). – P. 3-20.
294. Williams G. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection / G. Williams, J. C. Craig // *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Elsevier. – 2008. – P.539-548.
295. Wrobel B.M. Overweight and Obesity Risk Factors in Calcium Oxalate Stone Disease / B M. Wrobel, G. Snhubert, M. Hörmann et al. // *Adv Urol*. – 2012. – Apr; 43 (8). – P. 116–122.
296. Yadov R.D. Herbal plant used in the treatment of urolithiasis: a review / R.D. Yadov, S.K. Jain, S. Alok et al. // *IJPSR* – 2011. – Vol. 2, № 6. – P. 1412-1420.
297. Yang Q. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study / Q Yang, C. Guo, L. Cupples et al. // *Metabolism*. – 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 1435-1441.
298. Yang Zhong. Uric Acid Induces Renal Inflammation via Activating Tubular NF- κ B Signaling Pathway / Yang Zhong, L. Fang, L. Jiang et al. // *PloS One*. – 2012. – Vol. 7, № 6: e39738.
299. Yen B.I. On the role of pore helix in regulation of TRPV5 by extra-cellular protons / B.I. Yen, J. Yoon, C. Huang // *J. Membr. Biol*. – 2006. – Vol. 212. – P. 191-198.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

СИСТЕМА СЕРТИФИКАЦИИ ГОСТ Р
ГОССТАНДАРТ РОССИИ

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

№ РОСС RU.АЯ41.В06158

Срок действия с 30.12.2008

по 29.12.2011

8370619

ОРГАН ПО СЕРТИФИКАЦИИ рег. № РОСС RU.0001.10АЯ41
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЦЕНТР СЕРТИФИКАЦИИ И КАЧЕСТВА
"ПЕРМЬ-СТАНДАРТ-ТЕСТ" (ОС ПРОДУКЦИИ И УСЛУГ)
Россия, 614087, Пермский край, г. Пермь, ул. Малкова, д.26, тел. /факс (342) 237-95-37, (342) 237-95-55, (342)
238-05-92

ПРОДУКЦИЯ ВОДА МИНЕРАЛЬНАЯ ПИТЬЕВАЯ ЛЕЧЕБНО-СТОЛОВАЯ
ГАЗИРОВАННАЯ "КЛЮЧИ", скважина 1/92 Суксунский р-он Пермской обл.
ТУ 9185-002-57454608-05
Серийный выпуск



СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ

ГОСТ 13273-88, п.1.1.10, 1.1.14
СанПиН 2.3.2.1078-01, Приложение 1, п.1.8.2.
ГССТ Р 51074-2003, pp.3, 4, п.4.18.6.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ ООО "ФОРТЕ". ИНН:5903089802
617560, Пермская обл., Суксунский р-он, д.Киселево, ул.Новая, 26

СЕРТИФИКАТ ВЫДАНО ООО "ФОРТЕ"
ОГРН 1085903005803. Код-ОКПО:88063942. ИНН:5903089802
614068, Пермский край, г.Пермь, ул.Даньшина, 7, тел. 292-02-66, 250-19-37, факс 292-02-66, 250-19-37

НА ОСНОВАНИИ протоколов испытаний от 26.12.2008 г. № 1029 Региональный ИЦ "Фарматест" ГОУ
ВПО ПФА Росздрава РФ, рег. № РОСС RU.0001.21ФМ41, адрес: 614070, г.Пермь, ул.Крупской, 46; 614990,
г.Пермь, ул.Ленна,48; от 29.12.2008 г. № 472 Лаборатория радиационного контроля ООО "Гефест", рег. №
САРК. RU.0001.441615, адрес: 614990, г.Пермь, ул. Генкеля, 7; свидетельства о государственной регистрации от
22.08.2005 г. № 77.99.15.6.У.9551.8.05, выдано Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ Срок годности 12 месяцев со дня розлива при температуре от 5
до 20 градусов Цельсия. Метка на знаке соответствия по ГОСТ Р 50460-92 в товаросопроводительной
документации, на этикетке и потребительской упаковке.
Схема сертификации 3.



Руководитель органа

И.С.Боршова
инициалы, фамилия

Эксперт

Л.Н.Буравчикова
инициалы, фамилия

Сертификат имеет юридическую силу на всей территории Российской Федерации