



## Журнал «Почки» Том 7, №1, 2018

### Эффективность применения препарата Канефрон® Н в лечении детей с вторичной гипероксалурией

**Авторы:** Борисова Т.П.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

**Рубрики:** Нефрология

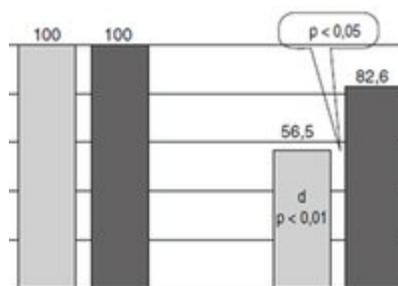
**Разделы:** Справочник специалиста

#### Резюме

Цель: изучение клинической эффективности применения фитопрепарата Канефрон® Н при вторичной гипероксалурии у детей в комплексе с диетой по сравнению с одним диетическим лечением. Материалы и методы. Обследовано 46 детей в возрасте 6–18 лет с вторичной гипероксалурией. В зависимости от схемы лечения пациенты разделены на группы: основная группа (23 ребенка) и группа сравнения (23 ребенка). Все дети получали диетическое лечение с исключением высокооксалогенных продуктов и достаточный питьевой режим. Пациентам основной группы кроме диетолечения применяли препарат Канефрон® Н в течение 3 месяцев. Изучены суточная экскреция оксалатов, кальция, мочевой кислоты, фосфатов с мочой, отношение кальций/креатинин в утренней моче до лечения и через 3 месяца терапии. Результаты. Через 3 месяца терапии отмечено снижение суточной экскреции оксалатов с мочой в обеих группах наблюдения. Коэффициент снижения экскреции оксалатов с мочой на фоне терапии был более существенным у детей основной группы при сопоставлении с группой сравнения ( $3,05 \pm 0,32$  против  $1,600 \pm 0,102$ ,  $p < 0,001$ ). Частота гипероксалурии на фоне терапии в основной группе уменьшилась с 100 до 56,5 % ( $p < 0,01$ ), в группе сравнения практически не изменилась (с 100 до 82,6 %,  $p > 0,05$ ). Частота гиперкальциурии в обеих группах наблюдения не изменилась. При этом в основной группе существенно уменьшилась суточная экскреция кальция, фосфора, мочевой кислоты с мочой. У больных основной группы отмечено уменьшение частоты эритроцитурии с 52,2 до 17,4 % ( $p < 0,01$ ). У пациентов группы сравнения данный показатель существенно не изменился. Уровень суточной протеинурии до и после лечения снизился лишь у детей основной группы с 0,117 до 0,052 г/сут ( $p < 0,02$ ). Выводы. При вторичной гипероксалурии у детей назначение фитопрепарата Канефрон® Н в течение трех месяцев в сочетании с диетическим лечением более эффективно по сравнению с монотерапией диетой и приводит к снижению уровня оксалатов в моче в 3 раза, тогда как лечение диетой с ограничением высокооксалогенных продуктов — лишь в 1,6 раза. Включение фитопрепарата Канефрон® Н сопровождается снижением частоты эритроцитурии в 3 раза и уменьшением суточной протеинурии.

#### Ключевые слова

гипероксалурия; дети; лечение



#### Введение

Удельный вес кристаллурий в структуре детской нефрологической патологии превышает 60 % [2]. Наиболее распространенными являются гипероксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия (75–80 %) [1, 3]. Существует два этиопатогенетических варианта гипероксалурии — первичная и вторичная. Первичная гипероксалурия — это наследственное заболевание, включающее три редких вида генетически обусловленных нарушений метаболизма глиоксиловой кислоты, которые характеризуются повышенной экскрецией оксалатов, рецидивирующим оксалатно-кальциевым

уролитиазом и/или нефрокальцинозом, прогрессирующим снижением клубочковой фильтрации до развития терминальной хронической почечной недостаточности [12].

В педиатрической практике наиболее часто встречается вторичная, или спонтанная, гипероксалурия, которая может быть транзиторной (при однообразном питании, на фоне ОРВИ, интеркуррентных заболеваний) или постоянной. При последней возможно развитие мочекаменной болезни и/или тубулоинтерстициального нефрита [3, 6, 16]. Установлено, что интермиттирующая оксалатно-кальциевая кристаллурия, выявленная в детском и подростковом возрасте, приводит к прогрессированию тубулоинтерстициальных нарушений и у взрослых, развитию функциональных и структурных изменений со стороны мочевого пузыря [9].

Терапия вторичной гипероксалурии заключается в соблюдении диеты с исключением высокооксалогенных продуктов и назначении достаточного питьевого режима [11]. Учитывая установленный факт структурно-функциональной дестабилизации клеточных мембран, активации процессов перекисного окисления липидов в патогенезе вторичной гипероксалурии, обосновано включение в терапию препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами [4, 17]. При кишечной гипероксалурии лечебная тактика заключается в коррекции дисбиоза кишечника, нарушений желчевыделительной системы, поджелудочной железы [12].

Обязательным компонентом терапии вторичной гипероксалурии является использование фитопрепаратов с доказанной в ходе клинических исследований эффективностью и безопасностью. Таким фитопрепаратом является Канефрон Н® (Bionorica SE, Германия) на основе специального экстракта BNO 1040, стандартизованного по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственных растений: травы золототысячника (*Centaurii herba*), корня любистка (*Levisticum radix*), листьев розмарина (*Rosmarini folia*). Это фитониринговый препарат, т.е. высококачественное натуральное средство с полностью изученными и доказанными свойствами растений, строгим соблюдением принципов селекции и тщательным отбором посевного материала, выращиванием сырья на плантациях в экологически благополучной местности, стандартизацией каждого этапа производства [10].

Фармакологические свойства препарата –Канефрон® Н, кроме противовоспалительного, антибактериального, спазмолитического, проявляются диуретическим, литолитическим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектами. Препарат Канефрон® Н снижает сатурацию мочи кристаллообразующими субстанциями, способствует поддержанию рН мочи в диапазоне 6,2–6,35, связывает кальций в хелатные комплексы, повышает экскрецию природных ингибиторов кристаллизации ( $Mg^{+}$ ) [5, 7]. В метаанализе, проведенном K.G. Naber [15], представлены результаты пяти клинических исследований, свидетельствующих об эффективности препарата Канефрон® Н для лечения и профилактики мочекаменной болезни у взрослых.

Имеются единичные сообщения об эффективности препарата Канефрон® Н в составе комплексной терапии детей с оксалатно-кальциевой дисметаболической нефропатией [8, 13, 14].

**Целью** работы явилось изучение клинической эффективности применения фитопрепарата –Канефрон® Н при вторичной гипероксалурии у детей в комплексе с диетой по сравнению с одним диетическим лечением.

#### Материалы и методы

Общий дизайн: открытое контролируемое проспективное рандомизированное клиническое исследование эффективности лечения вторичной гипероксалурии у детей препаратом Канефрон® Н. Под наблюдением находилось 46 детей в возрасте 6–18 лет с вторичной гипероксалурией. В зависимости от предложенной схемы лечения все пациенты были разделены на две группы: основную (23 ребенка) и группу сравнения (23 ребенка). Все дети получали диетическое лечение с исключением высокооксалогенных продуктов и достаточный питьевой режим. Пациентам основной группы кроме диетолечения применяли препарат Канефрон® Н в течение 3 месяцев по 25 капель 3 раза в сутки (при массе тела ребенка более 50 кг — 50 капель 3 р/сут).

Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
Мальчики, n (%)	9 (39,1)	9 (39,1)	p > 0,05
Девочки, n (%)	14 (60,9)	14 (60,9)	p > 0,05
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )			
Возраст	*11,87 ± 0,847 (12; 7–16)	*11,52 ± 0,900 (12; 7–16)	p > 0,05

Примечания: 1. \* — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий); 2 — для определения значимости различий между частотами применяли  $\chi^2$ -критерий.

Дети обследовались до лечения и через 3 месяца терапии. Пациентам по общепринятым методикам проведено комплексное нефрологическое обследование, включающее клинические (общие анализы мочи и крови, суточная протеинурия), биохимические (креатинин крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца) исследования, ультрасонографию почек. Изучались суточная экскреция оксалатов, мочевой кислоты, фосфатов, кальция с мочой, коэффициент кальций/креатинин в утренней моче. Референтные показатели мочи: отношение кальция к креатинину в разовой моче у детей шести лет — 0,28 мг/мг, старше семи лет — 0,21 мг/мг, суточной экскреции оксалатов с мочой — 45 мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут [11].

Оценка полученных данных производилась с использованием методов математической статистики. Для сравнения показателей различных выборок применялись стандартные статистические критерии проверки гипотез: в случае сравнения двух параметрических выборок использовался критерий

Стьюдента, в случаях отклонений от нормального распределения использовали ранговый критерий Манна — Уитни при сравнении независимых выборок и критерий знаковых рангов Вилкоксона при сравнении зависимых выборок. Для определения значимости различий между частотами применяли  $\chi^2$ -критерий и критерий Макнемара при сравнении зависимых выборок.

### Результаты и обсуждение

Анализ уровня суточной экскреции оксалатов с мочой показал, что через 3 месяца после проведенной терапии отмечено его достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) в обеих группах наблюдения (табл. 2).

Таблица 2. Динамика суточной экскреции оксалатов с мочой (мг) на фоне терапии

До лечения			После лечения		
Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )					
*94,20 ± 6,291 (91,7; 68–113,4)	*63,27 ± 1,973 (62,3; 57,9–69,1)	p < 0,001	*35,58 ± 3,317 (37; 25,2–40,3)***	*43,04 ± 2,911 (41,6; 31,3–49,6)***	p > 0,05

Примечания: 1. \* — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий); 2. \*\*\* — статистически значимое отличие от уровня до лечения, p < 0,001.

Таблица 3. Коэффициент снижения экскреции оксалатов с мочой на фоне терапии

Показатель	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )			
Оксалаты, коэффициент до/после лечения	3,05 ± 0,320 (2,66; 1,87–3,80)	*1,60 ± 0,102 (1,57; 1,13–1,57)	p < 0,001

Примечания: 1. \* — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий).

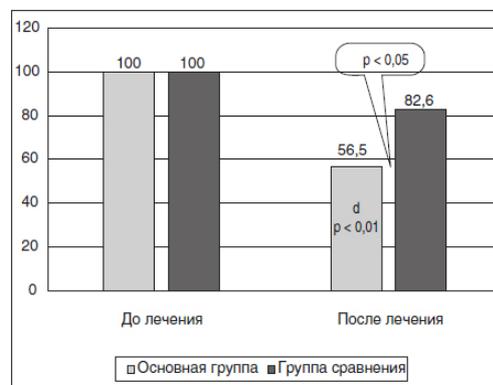


Рисунок 1. Динамика частоты (%) гиперкальциемии на фоне терапии

Примечания: d — достоверность отличия при сопоставлении с частотой до лечения.

При этом следует отметить, что снижение экскреции оксалатов с мочой было более существенным у детей основной группы. Так, у них наблюдалось снижение уровня оксалатов в моче в 3 раза, тогда как в группе сравнения — лишь в 1,6 раза (табл. 3).

При изучении частоты гипероксалатурии установлено, что на фоне терапии только в основной группе наблюдалось достоверное уменьшение данного показателя практически в два раза (с 100 до 56,5 %, p < 0,01), в то время как в группе сравнения частота гипероксалатурии существенно не изменилась (с 100 до 82,6 %, p > 0,05), последняя отмечалась после проведенного лечения существенно чаще (p < 0,05), чем у детей основной группы (рис. 1).

До исследования выраженная гипероксалатурия, превышающая нормальные значения более чем в 2 раза, отмечалась в основной группе у 91,3 % пациентов, в группе сравнения — у 47,8 %. Через три месяца терапии в обеих группах наблюдения выраженная гипероксалатурия

встречалась в единичных случаях (4,3 %).

Гиперкальциурия до начала терапии была отмечена у 39,1 % детей основной группы и у 34,8 % детей группы сравнения. После лечения отмечена лишь тенденция к уменьшению частоты гиперкальциурии в обеих группах, в большей степени в основной группе (17,4 против 26,1 % в группе сравнения). Следует отметить, что терапия препаратом Канефрон® Н у детей основной группы привела к существенному снижению суточной экскреции кальция с мочой (p < 0,001), в то время как данный показатель в группе сравнения не изменился (табл. 4). Установлено, что фитопрепарат Канефрон® Н не является специфичным для определенного вида кристаллурии, т.к. отмечено также уменьшение суточной экскреции мочевой кислоты (p < 0,001) и фосфора с мочой (p < 0,01) (табл. 5).

Таблица 4. Динамика суточной экскреции кальция с мочой на фоне терапии

Показатель	До лечения			После лечения		
	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )						
Кальций, ммоль/сут	*3,39 ± 0,367 (2,98; 1,88–4,89)	1,82 ± 0,274 (1,61; 0,64–2,68)	p > 0,05	*2,000 ± 0,240 (1,82; 1,25–2,46)***	*1,80 ± 0,239 (1,73; 0,78–2,38)	p > 0,05

Примечания: 1. \* — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий); в остальных случаях использовали ранговый критерий Манна — Уитни; 2. \*\*\* — статистически значимое отличие от уровня до лечения, p < 0,001.

Таблица 5. Динамика суточной экскреции мочевой кислоты и фосфора на фоне терапии

Показатель	До лечения			После лечения		
	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость	Основная группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	Значимость
M ± m (Me; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )						
Мочевая кислота, ммоль/сут	*1,84 ± 0,170 (1,9; 1,15–2,36)	1,463 ± 0,143 (1,4; 0,9–1,85)	p > 0,05	*1,198 ± 0,121 (1,1; 0,65–1,67)***	*1,419 ± 0,114 (1,39; 0,99–1,9)	p > 0,05
Фосфор, ммоль/сут	12,92 ± 2,067 (10,88; 8,31–14,28)	9,88 ± 0,996 (7,98; 6,32–12,04)	p > 0,05	*8,260 ± 0,727 (8,77; 5,03–10,87)**	*9,680 ± 0,799 (9,54; 7,01–12,63)	p > 0,05

Примечания: 1. \* — нормальное распределение (для определения значимости различий использовали t-критерий); в остальных случаях использовали ранговый критерий Манна — Уитни; 2. \*\* — статистически значимое отличие от уровня до лечения, p < 0,01, p < 0,001.

До начала терапии у половины детей гипероксалурия привела к появлению эритроцитурии. Частота эритроцитурии у детей основной группы и группы сравнения до начала терапии не отличалась (рис. 2). В результате лечения у больных, получавших препарат Канефрон® Н, отмечено достоверное уменьшение частоты эритроцитурии в 3 раза — с 52,2 до 17,4 %, p < 0,01. У пациентов группы сравнения данный показатель существенно не изменился — с 47,8 до 30,4 %, p > 0,05.



Рисунок 2. Динамика частоты эритроцитурии (%) на фоне терапии

Примечание: d — достоверность отличия при сопоставлении с частотой до лечения.

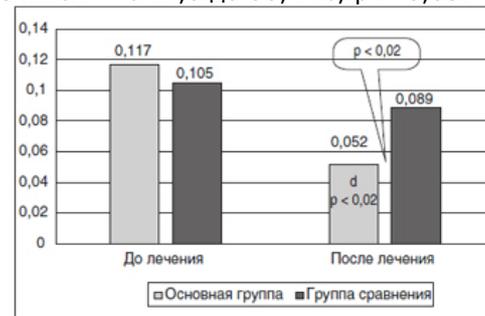


Рисунок 3. Динамика суточной протеинурии на фоне терапии (г/сут)

Примечание: d — достоверность отличия при сопоставлении с показателем до лечения.

Изучение уровня суточной протеинурии до и после лечения показало, что у детей основной группы данный показатель достоверно снизился (с 0,117 до 0,052 г/сут, p < 0,02) по сравнению с таковым группы сравнения (с 0,105 до 0,089 г/сут, p > 0,05) (рис. 3).

Оценка безопасности препарата Канефрон® Н показала его хорошую переносимость, отсутствие побочных и аллергических реакций, а также высокую приверженность пациентов к терапии.

## Выводы

1. При вторичной гипероксалурии у детей назначение фитопрепарата Канефрон® Н в течение трех месяцев в сочетании с диетическим лечением более эффективно по сравнению с монотерапией диетой и приводит к снижению уровня оксалатов в моче в 3 раза, тогда как лечение диетой с ограничением оксалогенных продуктов — лишь в 1,6 раза (p < 0,001).
2. Назначение фитопрепарата Канефрон® Н отличается эффективностью в лечении детей с высокой гипероксалурией, превышающей нормальные значения суточной экскреции оксалатов с мочой более чем в 2 раза.
3. При применении фитопрепарата Канефрон® Н отмечается снижение суточной экскреции кальция (p < 0,001), мочевой кислоты (p < 0,001), фосфора (p < 0,01) с мочой и тенденция к уменьшению частоты гиперкальциурии.
4. Включение фитопрепарата Канефрон® Н в терапию вторичной гипероксалурии в отличие от диетического лечения сопровождается снижением частоты эритроцитурии в 3 раза (p < 0,01) и уменьшением суточной протеинурии (p < 0,02).
5. В комплекс лечебно-профилактических мероприятий при вторичной гипероксалурии у детей, кроме соблюдения диетических ограничений, необходимо включать фитопрепарат BNO 1040 в течение трех месяцев.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», том 12, № 7, 2017

## Список литературы

1. Аверьянова Н.И. Оксалатная кристаллурия у детей / Н.И. Аверьянова, Л.Г. Балужева // *Международн. журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2012. — № 5. — С. 25-27.
  2. Багдасарова И.В. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей / И.В. Багдасарова, Т.В. Стоева, Н.И. Желтовская // *Перинатология и педиатрия*. — 2009. — № 3(39). — С. 71-73.
  3. Дисметаболические нефропатии у детей / В.В. Длин, М.С. Игнатова, С.Л. Морозов [и др.] // *Рос. вест. перинатологии и педиатрии*. — 2012. — № 5(57). — С. 36-44.
  4. Длин В.В. Дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В.В. Длин, И.М. Османов // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. — № 42. — С. 8-26.
  5. Жигунова А.К. Комплексная терапия при дисметаболической нефропатии различного генеза. Роль фитотерапии / А.К. Жигунова // *Ліки України*. — 2014. — № 7-8(183-184). — С. 12-22.
  6. Зубаренко А.В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике. Сообщение 1. Принципы диагностики / А.В. Зубаренко, Т.В. Стоева // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 4(19). — С. 132-136.
  7. Кириллов В.И. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности растительного препарата Канефрон Н в нефрологии детского возраста / В.И. Кириллов, Н.А. Богданова // *РМЖ*. — 2015. — № 28. — С. 1710-1714.
  8. Опыт реабилитации детей с дизметаболическими нефропатиями, проживающих в промышленном городе / К.Е. Казакова, Е.И. Кондратьева, А.А. Терентьева, Г.А. Суханова // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2009. — № 1(8). — С. 41-45.
  9. Особенности мочевого синдрома у больных оксалатной нефропатией в сопоставлении с результатами нефробиопсии / Н.В. Воронина, Н.В. Грибовская, А.Н. Евсеев, Д.В. Езерский // *Дальневосточный мед. журнал*. — 2013. — № 3. — С. 15-20.
  10. Попп М. Доказательная фитотерапия в ежедневной практике детского врача / М. Попп // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. — № 14(2). — С. 48-50.
  11. Руководство Европейской ассоциации урологов по уролитиазу (EAU, 2013) (сокращенное изложение) / *Guidelines on Urolithiasis European Association of Urology 2013* // *Почки*. — 2013. — № 4(06). — С. 44-54.
  12. Степанова Н. Гіпероксалурія: механізми формування та наслідки / Н. Степанова // *Український журнал нефрології та діалізу*. — 2016. — № 3(51). — С. 55-66.
  13. Сукало А.В. Применение препарата Канефрон Н при дисметаболических нефропатиях у детей / А.В. Сукало, О.С. Шевченко // *Рецепт: научно-практ. журнал для фармацевтов и врачей*. — 2009. — № 1(63). — С. 106-110.
  14. Эффективность Канефрона® Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В.В. Длин, О.В. Шатохина, И.М. Османов, Э.А. Юрьева // *Вест. педиатр. фармакологии и нутрициологии*. — 2008. — № 4(5). — С. 66-69.
  15. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia / K.G. Naber // *Res. Rep. Urol.* — 2013. — № 5. — P. 39-46. DOI: 10.2147/RRU.S39288.
  16. Nicoletta J. Medical evaluation and treatment of urolithiasis / J. Nicoletta, M. Lande // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2006. — № 53. — P. 479-491. DOI: 10.1016/j.pcl.2006.03.001.
  17. Strohmaier W.L. Recent advances in understanding and managing urolithiasis / W.L. Strohmaier // *F1000Res.* — 2016. — № 5. — P. 2651. DOI: 10.12688/f1000research.9570.1.
-