

Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф.

Основные пути коррекции идиопатической гиперкальциурии у детей

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», 656038, Барнаул, Россия

Введение. Идиопатическая гиперкальциурия (ИГ) — распространённое метаболическое нарушение, одна из основных причин развития кальциевого уролитиаза и остеопороза у детей. Целью лечения ИГ является снижение экскреции кальция с мочой.

Материалы и методы. Обследовано 93 ребёнка в возрасте 3–14 лет с ИГ. На первом этапе лечения детям с ИГ назначали низконатриевую и высококальциевую диету с повышенным потреблением жидкости в течение 3 мес без медикаментозной терапии. На втором этапе детям с сохраняющейся ИГ к диете добавляли лечение препаратом детского рыбьего жира в суточной дозе 1000–1500 мг в зависимости от возраста в течение 3 мес. Детям с сохраняющейся ИГ на третьем этапе терапии назначали гидрохлортиазид в дозе 1 мг/кг на протяжении 3 мес. После каждого этапа лечения проводили анализ проявлений ИГ в динамике и контроль экскреции кальция с мочой по кальций/креатининовому коэффициенту (ККК).

Результаты. Оценка клинико-лабораторных проявлений ИГ после первого этапа лечения показала эффективность диеты у 59,1% пациентов. Среди 38 пациентов, включённых во второй этап терапии, нормализация экскреции кальция с мочой была отмечена в 52,6% наблюдений. Третий этап терапии проводился 18 пациентам (19% от первоначальной группы детей с ИГ). Нормализация ККК была достигнута у 16 (88,9%) детей.

Заключение. Для коррекции ИГ у детей следует рекомендовать поэтапный подход, начиная с рекомендаций по питьевому режиму и питанию, затем назначая препараты рыбьего жира и прибегая к применению тиазидных диуретиков при отсутствии эффекта от первых этапов лечения.

Ключевые слова: идиопатическая гиперкальциурия; дети; лечение

Для цитирования: Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф. Основные пути коррекции идиопатической гиперкальциурии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(2): 130-135. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-130-135>

Для корреспонденции: Михеева Наталья Михайловна, канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», e-mail: micheeva.1974@mail.ru

Участие авторов: Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Строзенко Л.А. — концепция и дизайн исследования; Михеева Н.М., Зверев Я.Ф. — сбор и обработка материала; Строзенко Л.А. — статистическая обработка; Михеева Н.М., Зверев Я.Ф. — написание текста; Зверев Я.Ф., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.03.2021
Принята к печати 22.04.2021
Опубликована 14.05.2021

Natalia M. Mikhееva, Yakov F. Zverev, Lyudmila A. Strozenko L.A., Yuri F. Lobanov

The main ways of correcting idiopathic hypercalciuria in children

Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation

Introduction. Idiopathic hypercalciuria (IH) is one of the most common metabolic disorders in children and is one of the leading causes of calcium urolithiasis and osteoporosis. The strategic goal of treatment for IH is to reduce urinary calcium excretion.

Materials and methods. The study included 93 IH children aged from 3 to 14 years with identified IH. At the first stage, IH children have been prescribed low sodium and high potassium diet with increased fluid intake for three months without additional drug therapy. For children with persistent IH at the second stage, the diet was supplemented daily with 1000–1500 mg of fish oil for children for 3 months. At the third stage of treatment, persistent IH patients were prescribed hydrochlorothiazide at a dose of 1 mg/kg for 3 months. After each stage of treatment, we analyzed IH's manifestations in dynamics and monitored urinary calcium excretion by calcium/creatinine ratio (CCR).

Results. Evaluation of clinical and laboratory manifestations of IH after the first stage of treatment showed the effectiveness of the diet in 59.1% of patients. Among 38 patients included in the second stage of therapy, the normalization of urinary calcium excretion was noted in 52.6% of cases. The third stage of therapy was performed in 18 patients (19% of the initial group of IH children patients). The normalization of CCR was achieved in 16 (88.9%) children.

Conclusion. For the correction of IH in children, a step-by-step approach should be recommended, starting with recommendations on the drinking regimen and nutrition, then prescribing fish oil preparations and resorting to thiazide diuretics in the lack of an effect from the first stages of treatment.

Keywords: idiopathic hypercalciuria; children; treatment

For citation: Mikhееva N.M., Zverev Ya.F., Strozenko L.A., Lobanov Yu.F. The main ways of correcting idiopathic hypercalciuria in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(2): 130-135. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-130-135>

For correspondence: *Natalia M. Mikheeva*, MD, Ph.D., Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases of the Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation, e-mail: micheeva.1974@mail.ru

Contribution. Research concept and design of the study — Mikheeva N.M., Zverev Ya.F., Strozenko L.A. Collection and processing of material — Mikheeva N.M., Zverev Ya.F. Statistical processing — Strozenko L.A. Text writing — Mikheeva N.M., Zverev Ya.F.; editing — Zverev Ya.F., Strozenko L.A., Lobanov Yu.F. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors. The study protocol was approved by the local ethics committee. The patients' parents gave written voluntary informed consent to participate in the study.

Information about the authors:

Strozenko L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>

Lobanov Y.F., <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: March 29, 2021

Accepted: April 22, 2021

Published: May 14, 2021

Введение

Идиопатическая гиперкальциурия (ИГ) относится к распространённым метаболическим нарушениям у детей [1, 2]. Это полигенно наследуемая многофакторная форма патологии, впервые описанная в 1953 г., представляет собой состояние, характеризующееся повышенной экскрецией кальция с мочой на фоне нормокальциемии и нормального уровня паратиреоидного гормона в плазме крови [3]. ИГ является одной из основных причин развития кальциевого уролитиаза и остеопороза у взрослых и детей [4–8]. При этом у детей на первый план, как правило, выходят так называемые «некалькулёзные проявления»: микро- и макрогематурия, нейрогенные расстройства мочеиспускания, инфекции мочевой системы, рецидивирующие боли в животе [9–11].

Установлено, что примерно 50% взрослых пациентов с диагностированной ИГ имеют семейный анамнез мочекаменной болезни (МКБ) [12–14]. У детей этот показатель также достигает высоких цифр (50–73%) [15, 16]. Однако наследственность не является единственной причиной возникновения ИГ. Существенный рост этого заболевания, как и кальциевого нефролитиаза в целом, зафиксированный в последние десятилетия в развитых странах, как полагают, в значительной степени обусловлен особенностями питания, а не наследственными факторами [6].

Известно, что экскреция Ca^{2+} с мочой как у здоровых людей, так и у пациентов с ИГ, в значительной степени зависит от питьевого режима и потребления пищи. Одним из эффективных способов снижения экскреции Ca^{2+} с мочой является повышенное потребление жидкости и назначение диеты. Усиленный питьевой режим у взрослых пациентов с ИГ предотвращает развитие нефролитиаза, что обусловлено уменьшением перенасыщения мочи солями кальция, в результате чего ослабляются образование и агрегация кристаллов с уменьшением риска формирования конкрементов [17, 18]. У детей рекомендуется увеличивать объём потребляемой жидкости на 50% от возрастной нормы, а в некоторых случаях предлагается пациентам 4–10 лет назначать жидкость из расчета 30 мл/кг в сутки, а подросткам — до 2 л/сут и более [19]. Показано, что для снижения уровня ИГ эффективен приём низкоминерализованной минеральной воды с минимальным содержанием натрия [20]. Не рекомендуется употребление соков, особенно противопоказаны сладкие газированные напитки, которые могут способствовать развитию нефролитиаза [21].

Повышенное потребление Na^+ и пищевого белка сочетается с усилением экскреции Ca^{2+} с мочой, особенно при высоком содержании поваренной соли в пище [22–24]. При этом повышенная концентрация натрия в почечных канальцах обуславливает угнетение реабсорбции кальция [25]. Повышенное потребление NaCl с пищей может определять развитие субклинического метаболического ацидоза, в условиях которого активируются остеокласты с высвобождением кальция из костей, что усиливает ИГ [26]. Поэтому назначение низосолевой диеты в сочетании с повышенным потреблением жидкости детям с ИГ способствует уменьшению экскреции Ca^{2+} с мочой более чем у половины пациентов [27]. Наряду со снижением содержания NaCl в пище, детям с ИГ рекомендуется увеличить потребление овощей и фруктов как продуктов, богатых калием. Увеличение содержания калия в пищевом рационе детей с ИГ способствует уменьшению экскреции Ca^{2+} с мочой, что обеспечивается употреблением 5–6 порций овощей и фруктов в день и поступлением в организм 3,0–3,5 г калия [28].

Определённое значение в патогенезе ИГ имеют происходящие из фосфолипидов клеточных мембран полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), особенно арахидоновая кислота (АК) [29]. Повышение уровня АК является первичным дефектом при формировании ИГ.

Создана математическая модель, связывающая уровень АК плазменных фосфолипидов с кишечной абсорбцией Ca^{2+} , его мочевой экскрецией и минеральной плотностью костей [30]. При обследовании пациентов с кальциевым нефролитиазом обнаруживался высокий базальный уровень АК и простагландина E_2 в плазме крови и эритроцитах, увеличение концентраций кальцитриола в плазме крови и повышение экскреции Ca^{2+} с мочой, а также увеличение уровней биохимических маркеров костного метаболизма. Аномальное содержание фосфолипидной АК может быть решающим фактором, ответственным за мозаичность метаболических и клинических изменений, являющихся характерными признаками ИГ [31].

Учитывая возможное патогенетическое значение избытка АК, была предположена целесообразность уменьшения её содержания при ИГ. Известно, что АК относится к $\omega 6$ -ПНЖК. Уменьшить её содержание в мембранных фосфолипидах удаётся введением в организм $\omega 3$ -ПНЖК: эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, обладающих существенно меньшей, чем АК, биологической активностью. $\omega 3$ -ПНЖК быстро включаются в биомембраны и в качестве субстрата для циклооксигеназы

вытесняют АК, конкурируя с ней, что сопровождается уменьшением синтеза простагландинов и лейкотриенов, обеспечивающих в организме многие патофизиологические эффекты, в том числе развитие кальциевого нефролитиаза [32]. ω 3-ПНЖК — активные компоненты рыбьего жира, этим обусловлено назначение рыбьего жира в качестве средства лечения пациентов с ИГ и кальциевым нефролитиазом [32, 33]. Показано, что назначение рыбьего жира больным нефролитиазом способствует значительному уменьшению экскреции с мочой Ca^{2+} и оксалата, кишечной абсорбции Ca^{2+} и плазменного содержания АК [31–35].

В условиях ИГ как у взрослых, так и у детей установлена высокая эффективность тиазидных диуретиков, позволяющая уменьшить выделение Ca^{2+} из организма за счёт повышения его реабсорбции в канальцах почек. Этот эффект выявлен у хлортиазида, гидрохлортиазида, трихлорметиазида, а также хлорталидона и индапамида [36–38].

У детей часто и с хорошим эффектом используется гидрохлортиазид. Данные препараты, ингибируя в дистальных канальцах почек Na^+ - Cl^- -котранспортер и нарушая здесь реабсорбцию, компенсаторно повышают обратное всасывание ионов, в том числе кальция, в вышележащих отделах нефрона. Этот эффект обеспечивается усилением пассивного трансцеллюлярного транспорта Ca^{2+} в проксимальных канальцах и восходящем отделе петли Генле, где осуществляется реабсорбция 90% этого катиона [39]. Тиазидные диуретики высокоэффективны у детей с ИГ, после того как другие методы лечения не улучшили клинические и биохимические проявления болезни [25, 38, 40, 41].

Учитывая патофизиологические механизмы формирования ИГ, целью его лечения является снижение экскреции Ca^{2+} с мочой. Уменьшение ИГ при этом должно не только купировать или ослабить «некалькулёзные симптомы», но и снизить риск развития МКБ и остеопороза. Для этого необходимо использовать комплексный подход, включающий как медикаментозные, так и немедикаментозные вмешательства.

Целью данного исследования были разработка и оценка результатов поэтапной коррекции ИГ у детей.

Материалы и методы

В исследование включены 93 ребенка (72 девочки и 21 мальчик) в возрасте 3–14 лет с выявленной ИГ по уровню кальций/креатининового коэффициента (ККК) более 0,6 ммоль/ммоль при нормальном уровне кальция и паратгормона в плазме крови. Средний возраст детей составил $6,4 \pm 1,4$ года, из них 57 детей в возрасте 3–7 лет и 36 детей в возрасте 7–14 лет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В семейном анамнезе выявляли случаи МКБ у родственников пациента и определяли наличие сопутствующей патологии со стороны органов мочевой системы. Проводили анализ клинического течения болезни с выявлением болевого, дизурического и отечного синдромов, клиническое и биохимическое исследование крови и мочи, включавшее определение в сыворотке крови и моче кальция, фосфора, креатинина и мочевой кислоты. Производили расчёт соотношения кальция к креатинину мочи (ККК). У всех детей проводили ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря с определением уровня

остаточной мочи и по показаниям — внутривенную урографию и цистографию.

На **I этапе** детям с выявленной ИГ была назначена низконатриевая и высококальциевая диета с повышенным потреблением жидкости в течение 3 мес без дополнительной медикаментозной терапии.

Были даны следующие рекомендации:

1. Достаточный питьевой режим, включающий компоты из сухофруктов, морсы, низкоминерализованные минеральные воды «Славяновская», «Смирновская», некрепкий чай, вода (из расчёта в сутки): детям до 3 лет — 100 мл/кг, 3–5 лет — 90 мл/кг, 5–7 лет — 80 мл/кг, старше 7 лет — 60–70 мл/кг. Запрещаются сладкие безалкогольные напитки, ограничивается употребление соков.

2. Употреблять продукты, богатые калием: курага, изюм, чернослив, бобовые, орехи, овощи (картофель, капуста, кабачки, морковь, свёкла, редька, перец, тыква, дыня, баклажаны, кукуруза), фрукты и ягоды (яблоки, груши, киви, авокадо, арбузы, черешня, вишня, смородина, ежевика, виноград). Рекомендуется 5–6 порций овощей и фруктов в день.

3. Исключить продукты, богатые натрием: морепродукты (кальмары, креветки, морская капуста, копчёная и солёная рыба), сыры, сосиски, колбасы, копчёное и консервированное мясо, солонина, жареные и солёные орешки, кетчупы, бульонные кубики, чипсы, сухарики.

4. Продукты, содержащие животный белок (нежирные сорта говядины, конина, курица, кролик, индейка), употреблять в соответствии с возрастной нормой из расчёта 0,8–1,2 г/кг в сутки.

5. Продукты, богатые кальцием, не ограничивались. Употребляются в количестве 800–1000 мг/сут: молоко и кисломолочные продукты, рыба (в отварном, тушёном виде, приготовленная на пару), орехи, бобовые, зелёные овощи, фрукты (бананы, яблоки).

После курса диетотерапии через 3 мес проводилась оценка клинических проявлений заболевания в динамике, уровня удельного веса мочи и контроль экскреции кальция с мочой по ККК.

На **II этапе** детям с сохраняющейся ИГ к диете добавлялась медикаментозная терапия препаратом детского рыбьего жира в течение 3 мес в суточной дозе 1000 мг для детей дошкольного возраста и 1500 мг — школьникам. По окончании курса лечения вновь оценивали клинические и лабораторные проявления заболевания, рассчитывали ККК.

III этап терапии проводился детям с сохраняющейся ИГ по уровню ККК и заключался в назначении гидрохлортиазида (гипотиазида) в дозе 1 мг/кг на протяжении 3 мес.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета «Statistica 6.0» («StatSoft»). Для оценки значимости различий количественных признаков использовали точный критерий Фишера. Значения $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты

При оценке генеалогического анамнеза отягощённая наследственность по МКБ выявлена у 57 обследованных детей. У 12 детей отмечался отягощённый семейный анамнез по инфекции мочевой системы. При анализе сопутствующей патологии органов мочевой системы отмечено наиболее частое сочетание ИГ с инфекцией мочевой системы, которая была выявлена у 38 детей, при этом у

33% случаев она носила рецидивирующий характер. Важно отметить, что у детей, включённых в обследование, инфекция мочевой системы была в стадии ремиссии и не требовала назначения антибактериальной терапии. Кроме того, отмечалось частое сочетание ИГ с аномалиями органов мочевой системы — у 30 пациентов. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря зарегистрирована у 9 детей, и у 2 пациентов 8 и 10 лет диагностирована МКБ.

В клинической картине заболевания у детей с ИГ преобладал умеренно выраженный отёчный синдром в виде пастозности лица, век. Это отмечали 38 обследованных. У 27 детей был выявлен синдром дизурических расстройств в виде урежения мочеиспусканий, который сочетался с лабораторно подтверждённой гиперстенурией. Учащённые, периодически болезненные мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание определялись у 14 детей, 4 пациента предъявляли жалобы на ночное недержание мочи. Болевой синдром отмечался у 11 обследованных, при этом 4 ребенка предъявляли жалобы на боли в поясничной области, а 7 пациентов отмечали периодические боли в животе.

Анализ лабораторных показателей позволил выявить кристаллургию у половины детей с ИГ, при этом чаще всего в мочевом осадке регистрировались оксалаты. Реже отмечались фосфатурия и уратурия. Мочевой синдром в виде гематурии был определен у 21 ребенка, при этом у 2 детей отмечалась транзиторная макрогематурия. Как уже отмечалось, у части детей определялось повышение удельного веса мочи. Характерно, что у 20 пациентов было выявлено сочетание 3 из названных выше клинико-лабораторных проявлений ИГ, а 5 детей имели все 4 признака ИГ.

Оценка клинико-лабораторных проявлений ИГ у детей после проведенной в течение 3 мес диетотерапии с повышенным потреблением жидкости показала её эффективность более чем в 50% случаев. Как видно из табл. 1, 20 (52,6%) из 38 детей отметили уменьшение пастозности лица ($p < 0,01$). У 21 (77,7%) пациента из 27 с предшествующим синдромом дизурических расстройств в виде урежения мочеиспусканий существенно увеличился объём выделяемой мочи и количество мочеиспусканий в течение суток, что сопровождалось

снижением удельного веса мочи ($p < 0,01$). Особо отметим, что ККК, который изначально у всех обследованных детей превышал 0,6 ммоль/ммоль, нормализовался у 55 (59,1%) пациентов ($p < 0,01$).

На II этапе 38 пациентам с сохраняющейся ИГ был назначен детский рыбий жир, курс терапии составил 3 мес. Положительная динамика по клинико-лабораторным изменениям была отмечена более чем в 50% случаев (табл. 2).

Анализ клинико-лабораторных показателей у детей после терапии препаратами детского рыбьего жира показал, что у 11 пациентов купировался отечный синдром в виде пастозности лица. Уровень ККК нормализовался у 20 пациентов, что составило 52,6% от количества обследованных, включённых во II этап терапии. Другие показатели существенно не изменялись (табл. 2).

В III этапе терапии участвовали 18 детей, у которых, несмотря на первые 2 этапа лечения, сохранялся высокий уровень ККК. Таким образом, III этап терапии был необходим 19% пациентов с диагностированной изначально ИГ. У 7 детей из этой группы отмечалась пастозность век, лица; 3 ребенка имели редкие мочеиспускания, у 4 пациентов сохранялась микрогематурия. Детям был назначен гидрохлортиазид в дозе 1 мг/кг. Длительность терапии составила 3 мес. Побочных эффектов при назначении препарата в вышеуказанной дозировке не выявлено.

Анализ клинических и лабораторных показателей через 3 мес показал, что отечный синдром полностью купировался у всех 18 пациентов. Редкие мочеиспускания сохранялись у 1 ребенка. Также у 1 пациента сохранялась микрогематурия, что могло быть связано с другим генезом данного симптома. Нормализация ККК была достигнута у 16 детей ($p < 0,01$). Еще у 2 пациентов уровень ККК показал положительную динамику, но не опустился до референтных значений при длительности терапии гидрохлортиазидом в течение 3 мес (табл. 3).

Обсуждение

Установленные закономерности указывают на необходимость поэтапной терапии ИГ у детей. Достаточно эффективно применение диеты с низким содержанием

Таблица 1/Table 1

Клинико-лабораторные показатели эффективности диетотерапии при ИГ, n (%)

Clinical and laboratory indices of the effectiveness of diet therapy for idiopathic hypercalciuria (IH), n (%)

Показатель Index	До лечения Before treatment ($n = 93$)	После лечения After treatment ($n = 93$)	p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)
Отёчный синдром Edema	38 (39.6)	18 (19.4)	< 0.001
Олигурия Oliguria	27 (29.0)	6 (6.5)	< 0.001
Болевой синдром Pain	11 (11.8)	4 (4.3)	0.0267
Гематурия Hematuria	21 (22.6)	10 (10.8)	0.0104
Гиперстенурия Hypersthenuria	27 (29.0)	6 (6.5)	< 0.001
ИГ IH	93 (100)	38 (39.6)	< 0.001

Таблица 2/Table 2

Клинико-лабораторные показатели эффективности II этапа лечения ИГ, n (%)

Clinical and laboratory indicators of the effectiveness of the II stage of treatment of hypercalciuria, n (%)

Показатель Index	До лечения Before treatment ($n = 38$)	После лечения After treatment ($n = 38$)	p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)
Отёчный синдром Edema	18 (47.4)	7 (18.4)	0.0041
Олигурия Oliguria	6 (15.8)	3 (7.9)	0.347
Болевой синдром Pain	4 (10.5)	3 (7.9)	1.000
Гематурия Hematuria	10 (2.6)	4 (10.5)	0.0567
Гиперстенурия Hypersthenuria	6 (15.8)	3 (7.9)	0.347
ИГ IH	38 (100)	18 (47.4)	< 0,001

Таблица 3/ Table 3

Клинико-лабораторные показатели эффективности III этапа
лечения ИГ, n (%)
Clinical and laboratory indices of the effectiveness of the III stage
of the treatment of IH, n (%)

Показатель Index	До лечения Before treatment ($n = 18$)	После лечения After treatment ($n = 18$)	p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)
Отёчный синдром Edema syndrome	7 (38.9)	0	0.0005
Олигурия Oliguria	3 (16.7)	1 (5.6)	0.486
Болевой синдром Pain	3 (16.7)	1 (5.6)	0.486
Гематурия Hematuria	4 (22.2)	1 (5.6)	0.206
Гиперстенурия Hypersthenuria	3 (16.7)	1 (5.6)	0.486
ИГ IH	18 (100)	2 (11.1)	<0.001

натрия и повышенным содержанием калия в сочетании с увеличением потребления жидкости при ИГ у детей.

Повышенное потребление жидкости рассматривается как основной компонент коррекции ИГ [28]. Установлено, что у людей, потребляющих менее 1,5 л жидкости в день, почечные камни образуются на 50% чаще, чем у тех, кто выпивает более 2,5 л [42].

Целесообразность снижения потребления натрия с пищей для уменьшения экскреции Ca^{2+} с мочой показана рядом авторов [23]. Применение низконатриевой диеты и большого объема воды (2–3 л/сут) способствовало снижению экскреции Ca^{2+} в 1,3 раза и оксалата — на 12,5% через 3 мес. При этом у 57 из 108 детей с исходной ИГ экскреция Ca^{2+} с мочой стабилизировалась в диапазоне нормальных цифр в отличие от тех, кто находился на обычной диете с большим объемом потребляемой воды [23].

Добавление калия в дозе 1 мэкв/кг в сутки в рацион питания 11 детей с ИГ обусловило снижение ККК до уровня нормальных величин.

Эти данные указывают на высокую эффективность диетотерапии в коррекции ИГ у детей и свидетельствуют о том, что диета, содержащая дополнительные добавки K^+ , может нормализовать кальциевый баланс у детей с ИГ [28]. Если на протяжении 1–3 мес удастся выдерживать режим повышенного потребления жидкости на фоне низконатриевой и высококальциевой диеты, исчезновение симптомов ИГ и нормализация экскреции Ca^{2+} с мочой наблюдаются у 30–50% детей [23, 28].

Результаты использования препаратов рыбьего жира также ранее приводились рядом исследователей. Так, A. Bick и соавт. назначали 12 пациентам с кальциевым нефролитиазом на протяжении 8 нед ежедневно по 10 г рыбьего жира (1,8 г эйкозапентаеновой кислоты и 1,2 г докозагексаеновой кислоты) [32]. Обнаружено значительное уменьшение экскреции с мочой Ca^{2+} и оксалата. В последующих работах применение рыбьего жира наряду со снижением экскреции Ca^{2+} и маркеров костной резорбции одновременно приводило к уменьшению кишечной абсорбции Ca^{2+} и плазменного содержания арахидоновой кислоты [31]. В работе O. Ortiz-Alvarado и соавт. у 15 из 29 пациентов с ИГ и нефролитиазом применение рыбьего жира (1200 мг/сут)

наряду с выполнением рекомендаций по диете обусловило снижение экскреции кальция с мочой [43].

Тиазидные диуретики показали высокую эффективность у детей с ИГ после того, как другие методы лечения не дали улучшения клинических и биохимических проявлений заболевания. При этом удаётся не только нормализовать экскрецию Ca^{2+} с мочой и устранить «некалькулёзные симптомы» ИГ, но и приостановить процессы снижения костной минерализации и развития нефролитиаза [25, 38, 40, 41].

Относительно длительности применения гидрохлортиазида у детей не существует четких рекомендаций. Опыт показывает, что главным критерием является нормализация экскреции Ca^{2+} с мочой. Сроки, необходимые для достижения этой цели, варьируют от 2,5 до 40 мес [19, 37, 41, 44, 45]. До сих пор остаётся открытым вопрос относительно оптимальной дозировки гидрохлортиазида. Если одни авторы считают, что эффективная доза диуретика у детей составляет 0,5–1,0 мг/кг в сутки [38, 40, 41], другие настаивают на её увеличении до 1,5–2,5 мг/кг в сутки [19, 44]. Опыт корейских исследователей свидетельствует о том, что, начав с дозы гидрохлортиазида 0,5 мг/кг в сутки, удалось нормализовать экскрецию Ca^{2+} у 25 из 28 детей с ИГ, которая сопровождалась макрогематурией, абдоминальной болью, инфекциями мочевыводящих путей и развитием уролитиаза. У оставшихся 3 пациентов не удалось снизить до нормы выделение Ca^{2+} . Для достижения значимого терапевтического эффекта пришлось увеличить дозу диуретика до 1–2 мг/кг в сутки [45].

Таким образом, для коррекции ИГ у детей следует рекомендовать поэтапный подход, начиная с рекомендаций по питьевому режиму и питанию, продолжая назначением рыбьего жира и прибегая к применению тиазидных диуретиков в случае отсутствия терапевтического эффекта в результате первых двух этапов лечения.

Литература

(п.п. 1–8; 10–14; 16; 19–28; см. References)

- Михеева Н.М., Выходцева Г.И., Зверев Я.Ф., Лобанов Ю.Ф. Клинико-лабораторные проявления идиопатической гиперкальциурии у детей. *Фундаментальные исследования*. 2013; (7-2): 350–2.
- Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И., Лобанов Ю.Ф. Нефролитиаз как проявление идиопатической гиперкальциурии у детей Барнаула. *Клиническая нефрология*. 2014; (3): 35–7.
- Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология*. 2009; 13(1): 39–50.
- Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Кудинов А.В., Мотина Н.В. Влияние питьевых режимов на движущие силы кристаллизации при экспериментальном нефролитиазе. *Урология*. 2011; (1): 6–11.
- Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология*. 2009; 13(4): 37–50.

References

- Liebman S.E., Taylor J.G., Bushinsky D.A. Idiopathic hypercalciuria. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2006; 8(1): 70–5. <https://doi.org/10.1007/s11926-006-0029-z>
- Bak M., Ural R., Agin H., Serdaroglu E., Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41(3): 453–60. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9513-x>
- Albright F., Henneman P., Benedict P., Forbes A. Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. *Proc. R. Soc. Med.* 1953; 46(12): 1077–81.
- Freundlich M., Alonzo E., Bellorin-Font E., Weisinger J.R. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and

- in their asymptomatic mothers. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17(8): 1396–401. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.8.1396>
5. Vezzoli G., Soldati L., Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23(4): 503–6. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0574-3>
6. Worcester E.M., Coe F.L. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin. Nephrol.* 2008; 28(2): 120–32. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.01.005>
7. Zerwekh J.E. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin. Nephrol.* 2008; 28(2): 133–42. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.01.006>
8. Lau K.K. Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalciuria. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 2009; 1: 52–9.
9. Mikheeva N.M., Vykhodtseva G.I., Zverev Ya.F., Lobanov Yu.F. Clinical and laboratory manifestations of idiopathic hypercalciuria in children. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013; (7-2): 350–2. (in Russian)
10. Srivastava T., Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009; 21(2): 214–9. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e3283223db7>
11. Akl K., Ghawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hyperuricosuria in children: isolated and associated with hypercalciuria/hyperoxaluria. *Saudi J. Dis. Transpl.* 2012; 23(5): 979–84. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.100879>
12. Pak C.Y., McGuire J., Peterson R., Britton F., Harrod M.J. Familial absorptive hypercalciuria in large kindred. *J. Urol.* 1981; 126(6): 717–9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)54715-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)54715-1)
13. Favus M.J. Familial forms of hypercalciuria. *J. Urol.* 1989; 141(3 Pt. 2): 719–22. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)40994-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)40994-3)
14. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. Family history and risk of kidney stones. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8(10): 1568–73.
15. Mikheeva N.M., Zverev Ya.F., Vykhodtseva G.I., Lobanov Yu.F. Nephrolithiasis a sign of idiopathic hypercalciuria in children-inhabitants of Barnaul city. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2014; (3): 35–7. (in Russian)
16. Polito C., La Manna A., Cioce F., Villani J., Nappi B., Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 15(3-4): 211–4. <https://doi.org/10.1007/s004670000433>
17. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu. The current views on the role of physico-chemical factors in pathogenesis of calcium nephrolithiasis. *Nefrologiya.* 2009; 13(1): 39–50. (in Russian)
18. Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Kudinov A.V., Motina N.V. Effects of water regimens on crystallization intensity in experimental nephrolithiasis. *Urologiya.* 2011; (1): 6–11. (in Russian)
19. Liern M., Bohorquez M., Vallejo G. Treatment of idiopathic hypercalciuria and its impact on associated diseases. *Arch. Argent. Pediatr.* 2013; 111(2): 110–4. <https://doi.org/10.1590/s0325-00752013000200005>
20. Vezzoli G., Arcidiacono T., Puzzovio M., Mora S. Comparative study of the short-term effect of mineral water on calcium metabolism. *G. Ital. Nefrol.* 2010; 27(4): 391–5.
21. Fink H.H., Akorn J.W., Garimella P.S., MacDonald R., Cutting A., Rutks L.R., et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur. Urol.* 2009; 56(1): 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.031>
22. Lemann J.Jr. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. In: Coe F.L., Favus M.J., eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* New York: Raven Press; 1992: 685–706.
23. Nouvenne A., Meschi T., Guerra A. et al. Dietary treatment of nephrolithiasis. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2008; 5(2): 135–41.
24. Borghi L., Schianchi T., Meschi T., Guerra A., Allegri F., Maggiore U., et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(2): 77–84. <https://doi.org/10.1056/nejmoa010369>
25. Bourdeau J.E., Attie M.F. Calcium metabolism. In: Narins N.G., ed. *Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism.* 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc., Health Professions Division; 1994: 243–306.
26. Frassetto L.A., Morris J.R.C., Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007; 293(2): F521–5. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00048.2007>
27. Nouvenne A., Meschi T., Prati B., Guerra A., Allegri F., Vezzoli G., et al. Effect of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91(3): 565–70. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28614>
28. Lau K.K., Butani L. Treatment strategies for pediatric idiopathic hypercalciuria. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 2009; 1: 299–305.
29. Zharikov A.Yu., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Lampatov V.V. Mechanism of formation of crystals in oxalate nephrolithiasis. *Nefrologiya.* 2009; 13(4): 37–50. (in Russian)
30. Baggio B., Budakovic A. Fatty acids and idiopathic calcium nephrolithiasis. *Urol. Int.* 2005; 75(2): 97–101. <https://doi.org/10.1159/000087161>
31. Baggio D., Budakovic A., Nassuato A., Vezzoli G., Manzato E., Luisetto G., et al. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2000; 58(3): 1278–84. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00283.x>
32. Buck A.C., Davies R.L., Harrison T. The protective role of eicosapentaenoic acid (EPA) in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J. Urol.* 1991; 146(1): 188–94. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37750-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37750-9)
33. Rothwell P.J., Green R., Blacklock N.J., Kavanagh J.P. Does fish oil benefit stone formers? *J. Urol.* 1993; 150(5 Pt. 1): 1391–4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35787-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35787-7)
34. Konya E., Tsuji H., Umekawa T., Kurita T., Iguchi M. Effect of ethyl icosapentate on urinary calcium and oxalate excretion. *Int. J. Urol.* 2000; 7(10): 361–5. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2000.00211.x>
35. Yasui T., Tanaka H., Fujita K., Iguchi M., Kohri K. Effects of eicosapentaenoic acid on urinary calcium excretion in calcium stone formers. *Eur. Urol.* 2001; 39(5): 580–5. <https://doi.org/10.1159/000052507>
36. Raja K.A., Schurman S., D'Mello R.G., Blowey D., Goodyer P., Van Why S., et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(12): 2938–44. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000036869.82685.f6>
37. Escaribano J., Balaguer A., Pagone F., Feliu A., Roqué I Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 2009(1): CD004754. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004754.pub2>
38. Shin J.I., Park S.J., Kim J.H. Low-dose or high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuria among children? *Iran. J. Kidney Dis.* 2012; 6(1): 77.
39. Mensenkamp A., Hoenderop J., Bindels R. Recent advances in renal tubular calcium reabsorption. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15(5): 524–9. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000242179.38739.fb>
40. Penido M.G., Diniz J.S., Moreira M.L., Tupinambá A.L., França A., Andrade B.H., et al. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2001; 77(2): 101–4. <https://doi.org/10.2223/jped.184> (in Portuguese)
41. Yousefi P., Cyrus A., Dorreh F., Gazerani N., Sedigh H.R. Effect of hydrochlorothiazide on reducing recurrent abdominal pain in girls with idiopathic hypercalciuria. *J. Res. Med. Sci.* 2011; 16(Suppl. 1): S433–6.
42. Lopez M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25(1): 49–59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>
43. Ortiz-Alvarado O., Miyaoka R., Kriedberg C., Leavitt D.A., Moeding A., Stessman M., et al. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in the management of hypercalciuric stone formers. *Urology.* 2012; 79(2): 282–6. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2011.08.022>
44. Naseri M., Sadeghi R. Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of children. *Iran. J. Kidney Dis.* 2011; 5(3): 162–8.
45. Choi J.N., Lee J.S., Shin J.I. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. *Acta Paediatr.* 2011; 100(8): e71–4. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02191.x>

Сведения об авторах:

Зверев Яков Федорович, доктор мед. наук, проф., каф. фармакологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: zver@agmu.ru; **Строзенко Людмила Анатольевна**, доктор мед. наук, проф. каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: strozen@mail.ru; **Лобанов Юрий Федорович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ped2@agmu.ru