

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2580314

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ КАДМИЯ, СВИНЦА, ХРОМА И ФЕНОЛА ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Патентообладатель(ли): *Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения") (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015114470

Приоритет изобретения 17 апреля 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 14 марта 2016 г.

Срок действия патента истекает 17 апреля 2035 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Иевлев



Автор(ы): *Зайцева Нина Владимировна (RU), Устинова Ольга Юрьевна (RU), Ивашова Юлия Анатольевна (RU), Белицкая Виктория Эвальдовна (RU)*



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 580 314** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК

A61K 31/593 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/18 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2015114470/15, 17.04.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.04.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.04.2015

(45) Опубликовано: 10.04.2016 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU2234251 C1, 20.08.2004. CN103768458 A, 07.05.2014. Клинические рекомендации для врачей общей практики. Острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Москва, 2014г., с. 1-4, онлайн [найдено из Интернет] [найдено 15.01.2016] <http://gigabaza.ru/doc/168698-pall.html>. THEVENOD.F. et al, Cadmium-mediated oxidative stress in kidney proximal tubule (см. прод.)

Адрес для переписки:

614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82, ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения", директору Н.В. Зайцевой

(72) Автор(ы):

Зайцева Нина Владимировна (RU),
Устинова Ольга Юрьевна (RU),
Ивашова Юлия Анатольевна (RU),
Белицкая Виктория Эвальдовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения") (RU)

RU
2 580 314
C1

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ КАДМИЯ, СВИНЦА, ХРОМА И ФЕНОЛА ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения и профилактики гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, ассоциированных с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, путем назначения лекарственного средства «Ксидифон», отличающийся тем, что лечение проводят в два этапа, причем на первом этапе осуществляют сочетанное применение детьми следующих лекарственных средств: поливитаминов с микро- и макроэлементами из серии «Витрум» перорально курсом 21 день по 1 таблетке 1 раз в день после еды: «Витрум-кидс» - дети в возрасте 7 лет; «Витрум-юниор» - дети старше 7 лет и препарата «Димефосфон» перорально курсом 10 дней: детям в возрасте 7-8 лет в разовой дозе 10 мл 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг; детям в возрасте старше 8 лет в разовой дозе 15 мл 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг, а на втором этапе, после завершения приема

«Димефосфона», вводят в схему лечения в терапевтических дозах «Ксидифон» курсом 10 дней для детей в возрасте 7-10 лет - по 1 десертной ложке 0,2 г 2-3 раза в день; а для детей старше 10 лет - по 1 столовой ложке 0,3 г 2-3 раза в день.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что курс лечения и профилактики проводят один раз в год, если после его окончания достигается выполнение более 80% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы; два раза в год, если после его окончания достигается выполнение 60-80% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы, и три раза в год, если после его окончания достигается выполнение менее 60% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы принимают снижение частоты и длительности рецидивов заболевания на 40%; восстановление циркадного ритма выделения мочи; отсутствие жалоб на тяжесть в пояснице и полиурию; отсутствие симптомов интоксикации; стабильно физиологический уровень артериального давления; восстановление амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ($\geq 0,006$ у.е.); восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 90%); отсутствие микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, гиперурикурии, фосфатурии, оксалатурии, кальциевой кристаллурии; восстановление кровотока в подкапсульной зоне почек; восстановление показателей спектрограммы (скорость кровотока, индекс резистентности - выше 0,6 у.е., пульсационный индекс - выше 1,1 у.е., систолодиастолический индекс, индекс резистентности от ствола к периферическим артериям - ниже 0,04-0,05 у.е); снижение повышенной экзогенности паренхимы почек (данные ультразвукового обследования); нормализацию показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов, каталазы и малонового диальдегида; нормализацию показателей фагоцитарной активности крови; снижение содержания кадмия, хрома, свинца и фенола в крови ниже 1,5 референтной.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при лечении и профилактике гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, наряду с лекарственными препаратами, дополнительно назначают диетотерапию и водно-элиминационную терапию.

(56) (продолжение):

cells induces degradation of Na⁺/K⁺-ATPase through proteasomal and endo-/lysosomal proteolytic pathways, 10.1999, N13(13), с.1751-61, онлайн [найдено из Интернет] [найдено 15.01.2016]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506578>.

R U 2 5 8 0 3 1 4 C 1

K U 2 5 8 0 3 1 4 C 1



(51) МПК

A61K 31/593 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/18 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015114470/15, 17.04.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.04.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.04.2015

(45) Опубликовано: 10.04.2016 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU2234251 C1, 20.08.2004. CN103768458 A, 07.05.2014. Клинические рекомендации для врачей общей практики. Острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Москва, 2014г., с. 1-4, онлайн [найден из Интернет] [найден 15.01.2016] <http://gigabaza.ru/doc/168698-pall.html>. THEVENOD.F. et al, Cadmium-mediated oxidative stress in kidney proximal tubule (см. прод.)

Адрес для переписки:

614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82, ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения", директору Н.В. Зайцевой

(72) Автор(ы):

Зайцева Нина Владимировна (RU),
 Устинова Ольга Юрьевна (RU),
 Ивашова Юлия Анатольевна (RU),
 Белицкая Виктория Эвальдовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения") (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ КАДМИЯ, СВИНЦА, ХРОМА И ФЕНОЛА ТЕХНОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для лечения и профилактики гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, проживающих в зоне влияния промышленных предприятий в условиях загрязнения атмосферного воздуха кадмием, свинцом, хромом и фенолом. На первом этапе назначают прием поливитаминов с микро- и макроэлементами из серии «Витрум» перорально курсом 21 день по 1 таблетке 1 раз в день после еды: «Витрум-кидс» - дети в возрасте 7 лет; «Витрум-юниор» - дети старше 7 лет и препарата «Димефосфон» перорально курсом 10 дней: детям в возрасте 7-8 лет в разовой дозе 10 мл 3 раза в

день или в суточной дозе 30-50 мг/кг; детям в возрасте старше 8 лет в разовой дозе 15 мл 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг. На втором этапе назначают «Ксидифон» курсом 10 дней для детей в возрасте 7-10 лет - по 1 десертной ложке 0,2 г 2-3 раза в день; а для детей старше 10 лет - по 1 столовой ложке 0,3 г 2-3 раза в день. Способ позволяет повысить эффективность лечения токсических гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, ассоциированных с сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола. 3 з.п. ф-лы, 5 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

cells induces degradation of Na⁺/K⁺-ATPase through proteasomal and endo-/lysosomal proteolytic pathways, 10.1999, N13(13), с.1751-61, онлайн [найдено из Интернет] [найдено 15.01.2016]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506578>.

R U 2 5 8 0 3 1 4 C 1

R U 2 5 8 0 3 1 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/593 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/18 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015114470/15, 17.04.2015

(24) Effective date for property rights:
17.04.2015

Priority:

(22) Date of filing: 17.04.2015

(45) Date of publication: 10.04.2016 Bull. № 10

Mail address:

614045, g. Perm, ul. Monastyrskaja, 82, FBUN
 "FNTS mediko-profilakticheskikh tekhnologij
 upravlenija riskami zdorovju naselenija", direktoru
 N.V. Zajtsevoj

(72) Inventor(s):

Zajtseva Nina Vladimirovna (RU),
 Ustinova Olga JUrevna (RU),
 Ivashova JULija Anatolevna (RU),
 Belitskaja Viktorija Evaldovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe bjudzhetnoe uchrezhdenie nauki
 "Federalnyj nauchnyj tsentr mediko-
 profilakticheskikh tekhnologij upravlenija
 riskami zdorovju naselenija" (FBUN "FNTS
 mediko-profilakticheskikh tekhnologij
 upravlenija riskami zdorovju naselenija") (RU)

(54) **METHOD FOR TREATMENT AND PREVENTION OF GLOMERULAR AND TUBULOINTERSTITIAL KIDNEY DISEASE IN CHILDREN, ASSOCIATED WITH TOXIC EFFECT OF CADMIUM, LEAD, CHROMIUM AND PHENOL OF TECHNOGENIC ORIGIN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention is intended for treating and preventing glomerular and tubulointerstitial renal diseases in children living in zone of influence of industrial enterprises during contamination of atmospheric air with cadmium, lead, chromium and phenol. At first stage is prescribed receiving multivitamins with micro-and macro-elements from series of "Vitrum" orally in 21 day course by 1 tablet 1 time a day after meals: "Vitrum-kids" is for children aged 7 years; "Vitrum-junior" for children older than 7 years old and preparation "Dimephosphone" orally in 10 days course: children aged 7-8 years in single

dose of 10 ml 3 times a day or in daily dose of 30-50 mg/kg; children aged over 8 years in single dose of 15 ml 3 times a day or in daily dose of 30-50 mg/kg. At second stage is prescribed "Xydiphone" within course of 10 days for children aged 7-10 years old 1 dessertspoon 0.2 g 2-3 times a day; and for children aged 10 years old 1 table spoon 0.3 g 2-3 times a day.

EFFECT: method provides higher clinical effectiveness of toxic glomerular and tubulointerstitial renal diseases in children associated with combined action of cadmium, lead, chrome and phenol.

4 cl, 5 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к педиатрии, и может быть использовано для лечения и профилактики гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, проживающих в зоне влияния промышленных предприятий в условиях загрязнения атмосферного воздуха кадмием, свинцом, хромом и фенолом.

5 Токсическое действие кадмия, свинца, хрома и фенола проявляется в виде заболеваний почек, а именно гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний (согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра - МКБ-10: «Гломерулярные и тубулоинтерстициальные болезни почек»: N00-N15).

10 Почки являются основным органом, экскретирующим токсины, поглощенные организмом. Большое число нефронов обеспечивает обширную поверхность эндотелиальных клеток клубочков и эпителия канальцев для контактов с ними. Кроме того, в атмосфере большинство ксенобиотиков способны образовывать аэрозоли, которые оседают на волосяном и кожном покровах и всасываются непосредственно в кровь.

15 В общем виде гломерулярные и тубулоинтерстициальные заболевания почек (МКБ-10: N00-N15; N14.3 - нефропатия, вызванная тяжелыми металлами; N15.8 - другие уточненные тубулоинтерстициальные поражения почек) - есть патология клубочкового или канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек различного происхождения, диагностируемые на основании выявления практически одинаковых типичных клинико-
20 лабораторных признаков заболевания (наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции (снижение амплитуды изменения удельного
25 веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%), усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, иногда артериальной гипертензией, присутствием β 2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурии, фосфатурии, реже глюкозурией) (Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой - 3-е изд-е, перераб. и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011 - 696 с.: с ил.).

30 В последние годы проблема возникновения этих заболеваний почек у детей все чаще рассматривается в связи с воздействием внешнесредовых химических факторов техногенного происхождения.

35 Из уровня техники известен ряд технических решений, релевантных предлагаемому способу, которые можно отнести к способам лечения интоксикации тяжелыми металлами и к способам лечения и профилактики заболеваний почек, обусловленных экопатологией.

К первой группе можно отнести следующие способы.

40 - Способ лечения и профилактики интоксикации тяжелыми металлами у животных (Патент РФ №2366415), который включает введение лекарственного препарата «Хелавит» для лечения в суточной дозе 0,6-0,8 мл на 10 кг живой массы в течение месяца. Препарат снижает содержание свинца и кадмия в крови, молоке и шерсти животных, снимает признаки интоксикации. Недостатки: рекомендуемый препарат относится к группе препаратов ветеринарного назначения из группы кормовых добавок. Для
45 лечения и профилактики у людей не применяется.

- Способ профилактики кадмиевой нефропатии у экспериментальных животных при хроническом отравлении (Патент РФ №2366459), который заключается в введении экспериментальным животным один раз в сутки «Ацизола» в дозе 30 мг/кг одновременно

с ежедневным введением раствора сульфата кадмия подкожно в дозе 0,1 мг/кг. Способ обеспечивает профилактику токсического действия кадмия при хроническом отравлении экспериментальных животных. Недостатки: «Ацизол» высокоэффективный антидот против острого отравления смертельными дозами монооксида углерода, а также эффективный антигипоксикант при кислородной недостаточности. Патогенетический механизм антитоксического действия препарата не купирует все механизмы негативных эффектов сочетанного воздействия кадмия, свинца, хрома и фенола, не повышает активность процессов митохондриального дыхания, не стабилизирует кальциевый гомеостаз клетки, а значит является крайне неэффективным препаратом для лечения гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний.

- Способ лечения хронической интоксикации тяжелыми металлами (Патент РФ №2285523). Лечение проводят в 2 этапа, причем на первом этапе вводят препарат «Ксидифон» из расчета 10-20 мг на кг массы в сутки непрерывным курсом в течение 21-30 дней, а на втором этапе вводят в терапевтических дозах комплексобразующий фармацевтический препарат с константой устойчивости 15-20 - Сукцимер, Тетацин, Пентацин, Пеницилламин, дробным курсом в течение 2-7 дней. Данное изобретение способствует выведению солей тяжелых металлов из организма, а также обеспечивает мембрано-стабилизирующий эффект на почечные ткани. Недостатки: способ используется при острых и хронических отравлениях, т.е. при более высоких исходно концентрациях химических соединений; препараты являются антидотами и требуют внутривенного введения, что травматично для детей; способ эффективен в отношении металлов, но не апробирован относительно их комбинации с фенолом.

Из Патента РФ №2376035 известны способы и композиции для предотвращения и лечения болезни почек у кошек путем принятия животным витаминной композиции, которая содержит витамин Е, витамин С и каротиноид, взятые в определенных количествах и в определенных соотношениях друг к другу. В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция смешивается с одним или несколькими пищевыми ингредиентами для получения пищевой композиции, пригодной для предотвращения или лечения заболевания почек у кошек. Недостатком указанного способа лечения является то, что предложенный комплекс препаратов не обладает противовоспалительным действием, не препятствует кристаллообразованию, свойственному гломерулярным и тубулоинтерстициальным заболеваниям почек у детей, ассоциированным с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, не усиливает процесс элиминации токсикантов из организма.

Также из этого же патента РФ №2376035 известен способ лечения гломерулярного и тубулоинтерстициальных повреждений путем приема таких лекарственных средств, как «Эналаприл» («Энакард», «Вазотек») в терапевтических дозах. Исследования, приведенные в патенте, показали, что эти препараты ограничивают гломерулярную и системную гипертензию, протеинурию и гломерулярные и тубулоинтерстициальные заболевания. Однако их недостатком является то, что данные препараты обладают выраженным гипотензивным действием и применяются, главным образом, у взрослых.

Наиболее близким к предлагаемому техническому решению является Способ лечения хронической интоксикации солями тяжелых металлов у детей (Патент РФ №2089192), согласно которому предлагается лечение с помощью «Ксидифона» путем приема его внутрь в терапевтических дозах, что ускоряет выведение ионов тяжелых металлов. При этом в патенте говорится о том, что указанный препарат применяется для лечения эконефропатий (к которым могут быть отнесены и гломерулярное и тубулоинтерстициальное заболевание почек) у детей из экологически неблагоприятных

районов с повышенным содержанием солей тяжелых металлов в окружающей среде.

«Ксидифон» - монокалиевая, моносодиевая соль оксиэтилидендифосфоновой кислоты, относится к комплексообразующим соединениям фосфонового ряда, дифосфонатам. Дифосфонаты являются синтетическими аналогами естественных регуляторов обмена кальция в организме, то есть неорганических пирофосфатов. Последние содержат Р-О-Р- связь, что обуславливает их быстрое разрушение в организме и невозможность применения в качестве лечебного средства. Дифосфонаты (Ксидифон) содержат Р-С-Р- связь, что делает их молекулу устойчивой к спонтанному и энзиматическому гидролизу. «Ксидифон» выводится в основном почками, регулирует обмен кальция, не оказывая токсического действия на организм. Применяется в виде водного 2% раствора внутрь и оказывается эффективным в микродозах (4-10 мкМ/л мочи).

Недостатком указанного известного способа является недостаточная эффективность по лечению у детей токсического гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек, ассоциированных с сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, т.к. монотерапия «Ксидифоном» при таких условиях: токсическое гломерулярное и тубулоинтерстициальное заболевание почек за счет сочетанного воздействия кадмия, свинца, хрома и фенола, не обеспечивает снижение активности процессов перекисного окисления липидов и повышения антиокислительной защиты клеток, повышение активности процессов митохондриального дыхания, а значит - является неэффективным.

Технический результат, достигаемый предлагаемым изобретением, заключается в обеспечении эффективного лечения и профилактики у детей токсических гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек, ассоциированных с сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, за счет высокой степени восстановления активности антиоксидантной защиты, кальциевого гомеостаза и энергетического обмена на уровне клеток нефрона и повышения резистентности организма к указанным тяжелым металлам и фенолу и в улучшении оказываемой медицинской помощи детям, проживающим на территориях с длительной внешнесредовой экспозицией кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения.

Указанный технический результат достигается предлагаемым Способом лечения и профилактики гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, ассоциированных с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, путем назначения лекарственного средства «Ксидифон», при этом новым является то, что лечение проводят в два этапа, причем на первом этапе осуществляют сочетанное применение детьми следующих лекарственных средств: поливитаминов с микро- и макроэлементами из серии «Витрум» перорально курсом 21 день по 1 таблетке 1 раз в день после еды: «Витрум-кидс» - дети в возрасте 7 лет; «Витрум-юниор» - дети старше 7 лет и препарата «Димефосфон» перорально курсом 10 дней: детям в возрасте 7-8 лет в разовой дозе 10 мл 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг; детям в возрасте старше 8 лет в разовой дозе 15 мл 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг, а на втором этапе, после завершения приема «Димефосфона», вводят в схему лечения в терапевтических дозах «Ксидифон» курсом 10 дней для детей в возрасте 7-10 лет - по 1 десертной ложке 0,2 г 2-3 раза в день; а для детей старше 10 лет - по 1 столовой ложке 0,3 г 2-3 раза в день.

Курс лечения и профилактики проводят один раз в год, если после его окончания достигается выполнение более 80% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы; два раза в год, если после его окончания

достигается выполнение 60-80% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы, и три раза в год, если после его окончания достигается выполнение менее 60% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы.

5 В качестве критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы принимают снижение частоты и длительности рецидивов заболевания на 40%; восстановление циркадного ритма выделения мочи; отсутствие жалоб на тяжесть в пояснице и полиурию; отсутствие симптомов интоксикации; стабильно физиологический уровень артериального давления; восстановление амплитуды
10 изменения удельного веса мочи в течение суток ($\geq 0,006$ у.е.); восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 90%); отсутствие микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, гиперурикурии, фосфатурии, оксалатурии, кальциевой кристаллурии; восстановление кровотока в подкапсульной зоне почек; восстановление показателей спектрограммы (скорость кровотока, индекс резистентности
15 - выше 0,6 у.е., пульсационный индекс - выше 1,1 у.е., систолодиастолический индекс, индекс резистентности от ствола к периферическим артериям - ниже 0,04-0,05 у.е); снижение повышенной эхогенности паренхимы почек (данные ультразвукового обследования); нормализацию показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов,
20 каталазы и малонового диальдегида; нормализацию показателей фагоцитарной активности крови; снижение содержания кадмия, хрома, свинца и фенола в крови ниже 1,5 референтной.

При лечении и профилактике гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, наряду с лекарственными препаратами, дополнительно
25 назначают диетотерапию и водно-элиминационную терапию.

Поставленный технический результат достигается за счет следующего.

Для понимания существа вопроса следует пояснить, что проблема оценки влияния промышленного загрязнения окружающей среды на здоровье детского населения является актуальной для многих стран мира, в том числе и для России. Детская
30 популяция представляет собой группу высокого риска, так как дети имеют ряд физиологических особенностей, характеризуются наличием критических периодов развития, большей чувствительностью к влиянию токсичных веществ.

В силу функциональных и анатомических особенностей почки являются одним из основных органов - мишеней для действия ксенобиотиков, особенно тяжелых металлов.
35 Высокой нефротоксичностью обладают такие металлы, как кадмий, ртуть, свинец, хром, мышьяк, железо, висмут, бор, литий, что связано с их способностью депонироваться в паренхиматозных органах, особенно в корковом веществе почки. Имеются данные о том, что влияние тяжелых металлов приводит к формированию нефропатий, фенотипически проявляющихся в виде различных симптомокомплексов:
40 дисметаболической нефропатий, тубулоинтерстициального нефрита, пиелонефрита, мочекаменной болезни, синдрома Фанкони (Студеникин М.Я., Ефимова А.А. Экология и здоровье детей, Москва, Медицина, 1998, с. 384). Экологический прессинг, связанный с накоплением солей тяжелых металлов (стронция, хрома, свинца, кадмия), является важнейшим фактором формирования нефропатий в условиях высокой нагрузки
45 тяжелыми металлами (Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. Химическая экотология, Москва, 1996, с. 57; Османов И.М. Клинико-патогенетические особенности и тактика лечения поражений почек у детей в экологически неблагоприятных регионах // Автореф. дис. д-ра мед. наук, Москва, 1996, 48 с.).

Однако, как оказалось, у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, возможно возникновение гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек не только токсической природы, вследствие воздействия ксенобиотиков - тяжелых металлов и фенола, но и возникновение этого заболевания нетоксической природы. Поэтому очень важно дифференцировать природу этого заболевания с целью последующего специализированного лечения, т.к. разная природа подразумевает и разные подходы к лечению.

Одними из приоритетных загрязнителей в промышленно-развитых мегаполисах являются такие тяжелые металлы, как Cd, Pb, Cr и другие, а также фенол. Их накопление в организме оказывает токсический эффект, создавая метаболическую и структурную основу для снижения резистентности организма с последующим развитием различных заболеваний и их хронизацией.

На ранних стадиях развития заболеваний почек (МКБ-10: N00-N15; нефропатия, вызванная тяжелыми металлами - N14.3; другие уточненные тубулоинтерстициальные поражения почек - N15.8) патологический процесс в почках, ассоциированный с воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, протекает у детей латентно с минимальными проявлениями дисметаболической нефропатии, которая потом в процессе накопления ксенобиотиков в организме переходит в другую стадию - гломерулярную или тубулоинтерстициальную нефропатию (заболевание почек).

Нефротоксичность кадмия, свинца, хрома и фенола связана с их прямым цитотоксическим действием на аппарат почек. Цитотоксический эффект обусловлен тремя взаимосвязанными механизмами:

- усилением перекисного окисления липидов как за счет снижения антиокислительной защиты клетки (блокада супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы, каталазы), так и за счет непосредственной прооксидантной активности кадмия, свинца, хрома и фенола;
- угнетением митохондриального дыхания вследствие изменения мембранного потенциала митохондрий и нарушения активности ферментов дыхательной цепи и цикла Кребса (ингибирование цитрат-синтетазы, сукцинатдегидрогеназы, цитохром-С-оксидазы, накопление пролина, снижением продукции макроэргов, уменьшение соотношения АТФ/АДФ (АТФ - аденозинтрифосфат, АДФ - аденозиндифосфат) падение активности АТФ-зависимых ферментных систем и прежде всего К-Na-АТФазы и Са-Mg-АТФазы);
- нарушением кальциевого гомеостаза клетки за счет изменения внутриклеточного потока кальция, замены кальция на специфических рецепторах с последующей активацией кальцийзависимых ферментов.

Благодаря сочетанному применению лекарственных средств и поэтапному их приему, рекомендуемых предлагаемым способом, обеспечивается высокая эффективность лечения и профилактики у детей токсического гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек, ассоциированных с сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, за счет высокой степени восстановления активности антиоксидантной защиты, кальциевого гомеостаза и энергетического обмена на уровне клеток нефрона и повышения резистентности организма к указанным тяжелым металлам и фенолу.

Причем в предлагаемом способе рекомендуется использовать в сочетании следующие лекарственные средства:

Поливитамины с макро- и микроэлементами из серии «Витрум»: «Витрум кидс, Витрум юниор» Код АТХ: А11АА04.

«Витрум Кидс» - 22 компонента: ретинола ацетат (вит. А) 2500МЕ (0.86 мг), α-

токоферола ацетат (вит. Е) 15МЕ (15 мг), колекальциферол (вит. D3) 400МЕ (10 мкг), аскорбиновая кислота (вит. С) 60 мг, тиамин мононитрат (вит. В1) 1.05 мг, рибофлавин (вит. В2) 1.2 мг, кальция пантотенат (вит. В5) 5 мг, пиридоксина гидрохлорид (вит. В6) 1.05 мг, фолиевая кислота (вит. Вc) 300 мкг, цианокобаламин (вит. В12) 4.5 мкг, никотинамид (вит. РР) 13.5 мг, биотин (вит. Н) 20 мкг, кальций (в форме карбоната) 100 мг, магний (в форме фосфата) 40 мг, фосфор (в форме магния фосфата) 50 мг, железо (в форме фумарата) 15 мг, медь (в форме оксида) 1 мг, цинк (в форме оксида) 10 мг, марганец (в форме цитрата) 1 мг, йод (в форме калия йодида) 150 мкг, селен (в форме натрия селената) 25 мкг, хром (в форме хрома аминокислоты) 20 мкг.

«Витрум Юниор» - 23 компонента: ретинол (в форме ацетата) (вит. А) 5000МЕ, токоферол (вит. Е) (в форме ацетата) 30 МЕ, колекальциферол (вит. D3) 400 МЕ, фитоменадион (вит. К1) 10 мкг, аскорбиновая кислота (вит. С) 300 мг, тиамин (вит. В1) 1.5 мг, рибофлавин (вит. В2) 1.7 мг, кальция пантотенат (вит. В5) 10 мг, пиридоксин (вит. В6) 2 мг, фолиевая кислота (вит. Вc) 400 мкг, цианокобаламин (вит. В12) 6 мкг, никотинамид (вит. РР) 20 мг, биотин (вит. Н) 45 мкг, кальций 160 мг, магний 40 мг, фосфор 50 мг, железо 18 мг, медь 2 мг, цинк 15 мг, марганец 1 мг, йод 150 мкг, молибден 20 мкг, хром 20 мкг. Фармакологические свойства определяются комплексом витаминов, минеральных веществ, микроэлементов.

«Димефосфон» Код АТХ: V03AX: Антиагрегационное средство, нормализует кислотно-основное состояние (КОС) за счет активации метаболических механизмов его регуляции (особенно почечного и легочного), усиления внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма. Оказывает мембраностабилизирующее, иммуномодулирующее, антигипоксантное действие, стимулирует регенерацию тканей. Дозозависимо снижает интенсивность перекисного окисления липидов, угнетает спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию, повышает антиоксидантную активность тромбоцитов и уменьшает содержание в них продуктов перекисного окисления липидов, предотвращает активацию перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов.

«Ксидифон» Код АТХ: M05 BA01 - монокальциевая, моносодиевая соль оксиэтилидифосфононовой кислоты, относится к комплексообразующим соединениям фосфонового ряда, дифосфонатам. Препарат предотвращает кристаллообразование, а также рост и агрегацию кристаллов кальциевых солей в моче, обладает умеренным противовоспалительным действием при интерстициальном нефрите. «Ксидифон», подобно другим комплексонам, обладает свойством ускорять выведение тяжелых металлов. Не нарушает баланса микроэлементов.

Опытным путем было установлено, что только использование комплексной схемы применения вышеуказанных лекарственных препаратов в два этапа обеспечивает синергизм в достижении поставленного технического результата за счет улучшения процессов антиоксидантной защиты, восстановления кальциевого гомеостаза и энергетического обмена на уровне клеток нефрона.

Исследования показали, что при использовании указанных лекарственных препаратов по отдельности или при схеме из двух средств не достигается у детей излечение токсического гломерулярного заболевания и тубулоинтерстициального нефрита почек, ассоциированных с сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола.

При реализации предлагаемого способа осуществляют следующие операции в нижеуказанной последовательности:

- выбирают экологически неблагоприятную территорию по высокой нагрузке химических факторов среды обитания, а именно характеризующейся, преимущественно,

наличием хронического аэрогенного воздействия кадмия в концентрации более 0,000010 мг/м³, свинца - 0,000015 мг/м³ и более, хрома - 0,000015 мг/м³ и более и фенола - 0,0012 мг/м и более, формирующих неприемлемый уровень риска (Н1>1,0) развития заболеваний почек для детского населения;

5 - далее диагностируют у ребенка токсическое гломерулярное или тубулоинтерстициальное заболевание почек, ассоциированное с воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, следующим образом:

а) путем традиционных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных обследований выявляют детей с гломерулярными и тубулоинтерстициальными
10 заболеваниями почек. В настоящее время к традиционным анамнестическим, клинико-лабораторным и инструментальным обследованиям при установлении гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей относятся: наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных
15 факторов риска; присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции (снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%), усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, иногда
20 артериальной гипертензией, присутствием β2-микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурии, фосфатурии, реже глюкозурией (Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой - 3-е изд-е, перераб. и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011 - 696 с.: с ил.). Причем при указанных традиционных обследованиях, общих для этих
25 двух заболеваний, разделяют гломерулярное или тубулоинтерстициальное заболевание путем анализа показателей мочи, причем для гломерулярного заболевания свойственна отчетливая протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, в тяжелых случаях - олигурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, присутствием р2-
30 микроглобулина в моче на фоне артериальной гипертензии, а для тубулоинтерстициального заболевания - присутствие в период ремиссии нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции (снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение
35 суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%), усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, микрогематурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалатурии, фосфатурии, реже глюкозурией (Детская нефрология: Руководство для врачей / Под ред. М.С. Игнатовой - 3-е изд-е, перераб. и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011 - 696 с.: с ил.).

б) затем у каждого ребенка производят отбор венозной пробы крови и устанавливают
40 в ней содержание кадмия, свинца, хрома и фенола; и при содержании в крови кадмия более чем в 2,0 раза; свинца более чем в 1,5 раза; хрома более чем в 1,7 раза; фенола более чем в 4,0 раза, выше референтного/фонового, осуществляют генетическое исследование полиморфизма генов CYP2D6, RYU450, SULTA1 у ребенка;

в) при наличии полиморфизма по гомозиготному и гетерозиготному варианту генов CYP2D6, RYU450, SULTA1 проводят ультразвуковое исследование у ребенка состояния
45 кровотока в подкапсульной зоне почек в режиме цветового доплеровского картирования;

г) и далее при установлении обеднения кровотока в режиме цветового доплеровского

картирования в подкапсульной зоне почек, отклонений от нормативных значений показателей спектрограммы в режиме импульсно-волнового доплера (индекс резистентности - выше 0,7 у.е., пульсационный индекс - выше 1,5 у.е., увеличение диапазона значений индекса резистентности от ствола к периферическим артериям более 0,03-0,07 у.е.) и повышения эхогенности паренхимы почек, осуществляют дополнительное обследование ребенка путем установления у него следующих клиничко-лабораторных показателей: уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови (ОАС), уровень Cu/Zn зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn-СОД), уровень глутатионпероксидазы (ГлПО), каталазы, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида МДА, показатель абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа,

д) и при выполнении условия: превышение или снижение относительно физиологической возрастной нормы уровня ОАС на 35-50% или на 20-25% соответственно, уровня Cu/Zn-СОД на 30-50% или на 15-20% соответственно, ГлПО на 30-50% или на 15-20% соответственно; превышение содержания каталазы на 30-35%, гидроперекисей липидов на 30-35%, МДА на 30-35%; и снижение абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа в 1,2 и 1,3 раза соответственно, и при этом устанавливается у ребенка наличие хотя бы 65% и более этих измененных указанных клиничко-лабораторных показателей, диагностируют у ребенка наличие гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения.

При отсутствии вышеуказанных показателей у ребенка диагностируют наличие гломерулярного/тубулоинтерстициального заболевания почек нетоксической природы.

При диагностическом обследовании предлагаемым способом используют оборудование, указанное в таблице 1.

В качестве критериев оценки отклонений клиничко-лабораторных показателей используются возрастные физиологические уровни, а для содержания кадмия, свинца, хрома - референтные уровни, для фенола - фоновые уровни (Н. Тиц, 2003).

- осуществляют комплексное лечение детей с выявленным таким образом токсическим гломерулярным/тубулоинтерстициальным заболеванием почек, обусловленным сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, путем сочетанного применения детьми следующих лекарственных средств: на первом этапе осуществляют сочетанное применение детьми следующих лекарственных средств: поливитаминов с микро- и макроэлементами из серии «Витрум» перорально курсом 21 день по 1 таблетке 1 раз в день после еды: «Витрум-кидс» - дети в возрасте 7 лет; «Витрум-юниор» - дети старше 7 лет и препаратом «Димефосфон» перорально курсом 10 дней: детям в возрасте 7-8 лет в разовой дозе 10 мл (1 дес. ложка) 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг; детям в возрасте старше 8 лет в разовой дозе 15 мл (1 ст. ложка) 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг, а на втором этапе, после завершения приема «Димефосфона», вводят в схему лечения в терапевтических дозах «Ксидифон» курсом 10 дней для детей в возрасте 7-10 лет - по 1 десертной ложке (0,2 г) 2-3 раза в день; а для детей старше 10 лет - по 1 столовой ложке (0,3) 2-3 раза в день.

При лечении и профилактике токсического гломерулярного и тубулоинтерстициального заболевания почек, наряду с лекарственными препаратами, дополнительно может быть назначена диетотерапия и водно-элиминационная терапия.

Диетотерапия обеспечивает в какой-то степени элиминацию кадмия, хрома и свинца через желудочно-кишечный тракт, повышение скорости метаболизма фенола, снижение активности процессов перекисного окисления, повышение функциональной активности систем антиоксидантной защиты, оказывает цитопротекторное действие. Может быть

рекомендовано включение в рацион питания продуктов с выраженными антиоксидантными свойствами, богатых клетчаткой и пектинами а также продуктов с цитопротекторными свойствами.

Например, основой рациона питания при указанной диетотерапии может являться 5 картофельно-капустная диета, включение нежирных сортов рыбы и мяса, макаронных изделий, круп, свежих, отварных и тушеных овощей, ягод, сливочного и растительного масла, киселей и компотов из сливы, изюма, кураги, груш, яблок. Исключаются из рациона питания продукты, богатые аскорбиновой кислотой, оксалатами (крепкий чай, какао, шоколад, свекла, шпинат, щавель, петрушка, ревень, помидоры, смородина, 10 крыжовник, шиповник), экстрактивные мясные блюда, а также продукты, раздражающие канальцевый аппарат почки: облигатные аллергены, пряности, маринады, копчености, травы, обладающие острым вкусом (чеснок, лук, кинза и др.).

Водно-элиминационная терапия обеспечивает повышение активности процессов микроциркуляции в почках, усиливает почечный плазматок и фильтрацию мочи в 15 почечных клубочках, что может повысить эффективность ренального механизма элиминации кадмия, хрома, свинца, фенола и его метаболитов из организма.

Суточный объем потребляемой жидкости определяется из расчета: 50-60 мл на 1 кг веса ребенка; суточный объем минеральной воды определяется из расчета: 3-5 мл/кг/сут в 3 приема; 200-400 мл теплой минеральной воды (в зависимости от возраста) 20 рекомендуется назначать ребенку на ночь. Для организации водно-элиминационной терапии рекомендуется использовать минеральные воды: Боржоми, Славяновская, Смирновская, столовые минеральные воды.

- предлагаемый курс лечения и профилактики токсического гломерулярного/ тубулоинтерстициального заболевания почек проводят один раз в год, если после его 25 окончания достигается выполнение более 80% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы; два раза в год, если после его окончания достигается выполнение 60-80% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы, и три раза в год, если 30 после его окончания достигается выполнение менее 60% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы.

При этом в качестве критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы принимают снижение частоты и длительности рецидивов заболевания на 40%; восстановление циркадного ритма выделения мочи; отсутствие жалоб на тяжесть в пояснице и полиурию; отсутствие симптомов интоксикации; 35 стабильно физиологический уровень артериального давления; восстановление амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ($\geq 0,006$ у.е.); восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 90%); отсутствие микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, гиперурикурии, фосфатурии, оксалатурии, кальциевой кристаллурии; восстановление кровотока в подкапсульной 40 зоне почек; восстановление показателей спектрограммы (скорость кровотока, индекс резистентности выше 0,6 у.е., пульсационный индекс выше 1,1 у.е., систолидиастолический индекс, индекс резистентности от ствола к периферическим артериям ниже 0,04-0,05 у.е); снижение повышенной экзогенности паренхимы почек (данные ультразвукового обследования); нормализацию показателя общей 45 антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов, каталазы и малонового диальдегида; нормализацию показателей фагоцитарной активности крови; снижение содержание кадмия, хрома, свинца и фенола в крови ниже 1,5 RL.

Пример реализации предлагаемого способа лечения детей, страдающих токсическим гломерулярным/тубулоинтерстициальным заболеванием почек, обусловленным сочетанным внешнесредовым воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения.

5 1. Выбирают экологически неблагополучную территорию по высокой нагрузке химических факторов среды обитания. В качестве такой территории были выбраны г. Пермь, г. Березники, г. Губаха Пермского края, характеризующиеся наличием хронического аэрогенного воздействия на население кадмия, свинца, хрома, фенола. При этом было установлено, что на указанной территории с загрязнением атмосферного
10 воздуха кадмием (0,000010-0,000050 мг/м³), свинцом (0,000015-0,000043 мг/м³), хромом (0,000015-0,000047 мг/м³) и фенолом (0,0012-0,0073 мг/м³) в условиях хронической ингаляционной экспозиции, риск (Н) развития заболеваний почек у населения достигает величины 1,1-4,03 (в то время как приемлемый уровень должен составлять $Н \leq 1,0$).
15 Уровень регистрируемой заболеваемости почек на территориях указанных промышленных городов Пермского края в 2,0-2,5 раза выше такой заболеваемости детей в сельской местности (2011-2013 гг.: - 32,4%-36,4% против 16,2%-14,5%).

2. В помощь вышеуказанных диагностических приемов отбирают группу детей с заболеваниями «токсическое гломерулярное или тубулоинтерстициальное заболевание
20 почек». В результате из них было отобрано с таким заболеванием 26 учащихся школы, в том числе 38 мальчиков (51,3% от числа отобранных детей), 36 девочек (49,7% от числа отобранных детей) - группа наблюдения. Возраст обследованных детей составил 7-14 лет.

Также была сформирована группа сравнения из 48 детей также в возрасте 7-14 лет,
25 которые тоже проживали на загрязненной территории и у которых также было зафиксировано по традиционным анамнестическим, клинко-лабораторным и инструментальным обследованиям (наличие предрасполагающих факторов в виде наследственной отягощенности по нефропатологии, малых аномалий развития органов мочевой системы, перинатальных факторов риска; присутствие в период ремиссии
30 нарушений циркадного ритма выделения мочи, гипоизостенурии, лабораторных признаков снижения канальцевой реабсорбции (снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е., снижение показателя канальцевой реабсорбции ниже 90%), усугубляющихся в период обострения полиурией, тяжестью в пояснице, симптомами интоксикации, иногда артериальной гипертензией, присутствием β 2-
35 микроглобулина в моче, микрогематурией, протеинурией, абактериальной лейкоцитурией, оксалурии, фосфатурии, реже глюкозурией) гломерулярное или тубулоинтерстициальное заболевание почек, но не токсической, а соматической природы (для доказательства «нетоксичности» использовали вышеуказанные диагностические критерии, которые и подтвердили это заболевание нетоксической природы).

40 Данные по содержанию кадмия, свинца, хрома и фенола в крови детей группы наблюдения и группы сравнения приведены в таблице 2.

Далее дети из обеих групп проходили лечение предлагаемым способом (таблица 3).

Данные по эффективности лечения предлагаемым способом детей, у которых был
45 установлен диагноз: токсическое гломерулярное или тубулоинтерстициальное заболевание почек, ассоциированное с сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, приведены в таблице 4.

Данные, приведенные в таблице 4, показывают, что после проведенного лечения предлагаемым способом произошло улучшение всех видов показателей у детей, страдающих токсическим гломерулярным или тубулоинтерстициальным заболеванием

почек под воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола: и показателей инструментальных обследований, и клинико-лабораторных показателей. При этом после указанного лечения у детей группы наблюдения улучшились следующие показатели:

- 5 - снижение частоты и длительности рецидивов заболевания на 40%;
 - восстановление циркадного ритма выделения мочи у 83,3%;
 - отсутствие жалоб на тяжесть в пояснице и полиурию у 100%;
 - отсутствие симптомов интоксикации у 100%;
 - стабильно физиологический уровень артериального давления у 100%;
- 10 - восстановление амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ($\geq \leq 0,006$ у.е.) у 92,3%;
 - восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 90%) у 87,5%;
 - отсутствие микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, гиперурикурии, фосфатурии, оксалатурии, кальциевой кристаллурии у
- 15 80,8%;
 - восстановление кровотока в подкапсульной зоне почек; восстановление показателей спектрограммы (скорость кровотока, индекс резистентности выше 0,6 у.е., пульсационный индекс выше 1,1 у.е., систолодиастолический индекс, индекс резистентности от ствола к периферическим артериям ниже 0,04-0,05 у.е); снижение
- 20 повышенной эхогенности паренхимы почек (данные ультразвукового обследования) у 80%;
 - нормализация показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов, каталазы и малонового диальдегида у 53,8-96,2%;
- 25 - нормализация показателей фагоцитарной активности крови у 88,5%;
 - содержание кадмия, хрома, свинца и фенола в крови ниже 1,5 RL у 100%.
- В группе сравнения существенной динамики исследуемых показателей не установлено и были получены следующие данные:
- 30 - снижение частоты и длительности рецидивов заболевания на 7-9%;
 - восстановление циркадного ритма выделения мочи у 25%;
 - отсутствие жалоб на тяжесть в пояснице и полиурию у 22,9%;
 - отсутствие симптомов интоксикации у 10,4%;
 - стабильно физиологический уровень артериального давления у 37,5%;
 - восстановление амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ($\geq 0,006$
- 35 у.е.) у 14,6%;
 - восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 90%) у 16,7%;
 - отсутствие микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, гиперурикурии, фосфатурии, оксалатурии, кальциевой кристаллурии у
- 40 8,3%;
 - восстановление кровотока в подкапсульной зоне почек; восстановление показателей спектрограммы (скорость кровотока, индекс резистентности выше 0,6 у.е., пульсационный индекс выше 1,1 у.е., систолодиастолический индекс, индекс резистентности от ствола к периферическим артериям ниже 0,04-0,05 у.е); снижение
- 45 повышенной эхогенности паренхимы почек (данные ультразвукового обследования) у 10,4%;
 - нормализация показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов, каталазы и малонового диальдегида у 29,2%;

- нормализация показателей фагоцитарной активности крови у 22,9%;
- содержание кадмия, хрома, свинца и фенола в крови ниже 1,5 RL у 100%.

После лечения повысилась резистентность организма детей с токсическим гломерулярным или тубулоинтерстициальным заболеванием к накоплению кадмия, свинца, хрома и фенола (снижение содержания кадмия через 12 мес на $58,6 \pm 4,9\%$; свинца на $63,7 \pm 6,4\%$; хрома на $68,2 \pm 8,1\%$; фенола на $84,7 \pm 10,8\%$, несмотря на то, что дети, прошедшие лечение, продолжали проживать в условиях внешнесредового воздействия указанных токсикантов).

Полученные в ходе исследований данные показали, что предложенный способ медикаментозного лечения и профилактики у детей токсического гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек, обусловленного хроническим воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, сочетанным применением предложенных препаратов в два этапа, является патогенетически обоснованным и показывает высокую эффективность в отношении клинических проявлений заболевания, показателей антиоксидантной и иммунологической защиты, восстановления функциональной активности различных отделов нефрона, снижения уровня токсикантной нагрузки.

Для доказательства синергизма воздействия в заявляемом способе именно трех предлагаемых лекарственных средств в указанной дозировке и при особом этапном применении, ниже приводим таблицу 5, отражающую клиническую эффективность в катамнезе (через 12 месяцев) при различных схемах приема лекарственных средств для лечения и профилактики токсического гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек у детей, подвергающихся хроническому длительному воздействию кадмия, свинца, хрома и фенола на территории проживания.

Как показали исследования и данные, приведенные в таблице 5, эффект предлагаемого способа не является следствием простого действия используемых препаратов, а имеет место выраженный положительный синергизм лекарственных средств по лечению и профилактике токсического гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек (сумма эффектов отдельных препаратов в тех же дозах дает эффект существенно менее выраженный, чем при сочетанном применении рекомендуемых в заявляемом способе трех лекарственных средств).

Комплекс специализированной медико-профилактической помощи детям с токсическим гломерулярным/тубулоинтерстициальным заболеванием почек, ассоциированным с внешнесредовым воздействием указанных металлов техногенного происхождения и фенола, расширяет стандартные подходы к лечению, включает дополнительный набор медицинских мероприятий, базирующийся на патогенетически обоснованном сочетании поливитаминов и мульти-минералов, антиацидотического средства и препарата, нормализующего обмен кальция.

Таким образом, предлагаемый способ лечения и профилактики у детей токсического гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированной с внешнесредовым воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, имеет ярко выраженный клинический эффект и способствует восстановлению показателей антиоксидантной и иммунологической защиты, функциональной активности различных отделов нефрона, снижению уровня токсикантной нагрузки, и может быть рекомендован для лечения детей с таким заболеванием, длительно проживающих на индустриально развитых территориях и имеющих повышенный уровень в биосредах кадмия, свинца, хрома и фенола.

08 апреля 2015 г.

Таблица 1. Оборудование, используемое при диагностическом обследовании детей с токсическим гломерулярным/тубулоинтерстициальным заболеванием почек, для последующего лечения предлагаемым способом

5 10	1 Характеристика функционального состояния почек	Общий анализ мочи. Проба по Зимницкому. Проба Реберга, биохимический анализ крови, мочи (креатинин, β 2-микроглобулин).	Микроскоп лабораторный «Micros MC-200» (Австрия) регистрационный номер МЗ РФ N 2002/801. Автоматический биохимический анализатор «Konelab» (Финляндия) (зав. № 21923, ФС № 2006/2924, РОСС FI.ME20. НО 1902, ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ Р 51350-99). Спектрофотометр ПЭ-5300в (Россия, г.С-Петербург) (ОАО Экохим).
15	2. Ультразвуковое исследование почек	Морфометрические характеристики. Состояние кровотока.	Ультразвуковой сканер экспертного класса «Toshiba Aplio XG» (Япония) с линейным датчиком 7-14 МГц и конвексным датчиком 3-6 МГц. ФС № 2006/2522, РОСС JP. ИМ 02. В 14629. ГОСТ Р. 50460 – 92.
20 25 30	3. Лабораторное обследование	Состояние окислительно-антиоксидантных процессов (ОАС, Cu/Zn-СОД, ГлПО и гидроперекиси липидов). Состояние факторов неспецифической резистентности (показатель абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа). Генетическое исследование полиморфизма генов CYP2D6, RYUТ 450, SULT1A1	Микроскоп лабораторный «Micros MC-200» (Австрия) регистрационный номер МЗ РФ N 2002/801. Автоматический биохимический анализатор «Konelab» (Финляндия) (зав. № 21923, ФС № 2006/2924, РОСС FI.ME20. НО 1902, ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ Р 51350-99). Иммуноферментный анализатор «ELx808».
35	4. Химико-аналитические исследования	Содержание кадмия, свинца, хрома и фенола в пробе крови	Спектрофотометр Analist фирмы PERKIN-ELMER (США). Газовый хроматограф «Хроматэк-Кристалл-5000» (Йошкар-Ола, Россия). Масс-спектрометр ICP-MS фирмы Agilent 7500cx (США).

40

45

Таблица 2 - Содержание химических веществ антропогенного происхождения, обнаруженных в крови обследованных на предмет токсического или нетоксического гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек у детей, мкг/см³

Вещество	Содержание токсикантов в крови детей, мкг/см ³	Референтный (р)/ фоновый (ф) уровень [Тил, 2003] мкг/см ³	р	Превышение содержания токсикантов в крови над референтным/ фоновым уровнем
у 26 детей				
Кадмий	0,00064±0,00003	0,00030 (р)	<0,001	в 2,1 раза
Свинец	0,160±0,002	0,1 (р)	<0,001	в 1,6 раза
Хром	0,0248±0,004	0,0141 (р)	<0,001	в 1,8 раза
Фенол	0,0475±0,0030	0,01±0,005 (ф)	<0,001	в 4,8 раза
у 48 детей				
Кадмий	0,00021±0,00001 - 0,00060±0,00002	0,00030 (р)	≤0,001	нет – в 2 раза
Свинец	0,010±0,001 - 0,015±0,001	0,1 (р)	≤0,001	нет – в 1,5 раза
Хром	0,0071±0,0023 - 0,0239±0,001	0,0141 (р)	≤0,001	нет – в 1,7 раза
Фенол	0,01±0,0022 - 0,041±0,0011	0,01±0,005 (ф)	≤0,001	нет – в 4 раза

р – достоверность различий

Таблица 3. Схема лечения предлагаемым способом

	Препарат	Способ применения и дозы (сочетанное применение)
5 10	1 Поливитамины из серии «Витрум»: «Витрум беби», или «Витрум кидс», или «Витрум юниор» Фармакотерапевтическая группа: поливитамины и мульти-минералы Код АТХ: А11АА04	перорально курсом 21 день по 1 таблетке 1 раз в день после еды: «Витрум-кидс» - дети в возрасте 7 лет; «Витрум-юниор» - дети, старше 7 лет
15	2 «Димефосфон» Препарат, оказывающий антигипоксантное и антиоксидантное действие, регулятор водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия. Код АТХ: V03АХ	перорально курсом 10 дней: детям в возрасте 7–8 лет в разовой дозе 10 мл (1 дес. ложка) 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг; детям в возрасте старше 8 лет в разовой дозе 15 мл (1 ст.ложка) 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг
20 25	3 «Ксидифон» Фармакотерапевтическая группа: препараты, нормализующие обмен кальция Код АТХ: M05BA01	после завершения приема «Димефосфона», вводят в схему лечения в терапевтических дозах «Ксидифон» курсом 10 дней для детей в возрасте 7-10 лет - по 1 десертной ложке (0,2 г.) (из расчета 0,01 г на 1 кг массы тела) 2–3 раза в день; а для детей, старше 10 лет - по 1 столовой ложке (0,3 г) 2–3 раза в день.

30

35

40

45

Таблица 4. Анализ эффективности предлагаемого способа лечения детей группы наблюдения с диагнозом «токсическое гломерулярное или тубулоинтерстициальное заболевание почек» по динамике показателей

Показатель	До лечения	После лечения (через 12 месяцев)	P
	M±m	M±m	
Содержание кадмия,	0,00064±0,00003	0,00045±0,00001 - 0,00039±0,00002	p≤0,001
хрома,	0,0248±0,004	0,002±0,0023 - 0,00155±0,001	p≤0,001
свинца	0,160±0,002	0,015±0,001 - 0,013±0,001	p≤0,001
и фенола в крови, мкг/см ³	0,0475±0,0030	0,016±0,0022 - 0,011±0,0011	p≤0,001
		Снижение до величины 1,5 и менее референтной/фоновой концентрации – у всех детей	
Частота и длительность рецидивов заболевания	2-3 раза в год у 84,6%	1-2 раза в год у 92,3%	p=0,04
		Снижение на 40%	
Нарушение циркадного ритма выделения мочи	88,5%	11,5%	p<0,05
		Восстановление циркадного ритма выделения мочи у 83,3% детей	
Снижение амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ниже 0,006 у.е.	у 92,3% детей	у 15,4% детей	p<0,05
		восстановление амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток (выше 0,006 у.е.) у 83,3% детей	
Снижение показателя канальцевой реабсорбции (выше 90%)	у 96,2% детей	у 11,5% детей	p<0,05
		восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 95%) – у 87,5% детей;	

5	Наличие микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, гиперурикурии, фосфатурии, оксалатурии, кальциевой кристаллурии	у 100% детей	у 19,2% детей исчезновение или значительное снижение абсолютных значений микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, гиперурикурии, фосфатурии, оксалатурии, кальциевой кристаллурии у 80,8% детей	p<0,05
10				
15	Обеднение кровотока в подкапсульной зоне почек (данные ультразвукового обследования)	у 96,2% детей	у 26,9% детей восстановление кровотока в подкапсульной зоне почек (данные ультразвукового обследования) – у 80% детей	p=0,001
20				
25	При ультразвуковом исследовании изменение показателей спектрограммы (скорость кровотока, индекс резистентности - выше 0,6 у.е., пульсационный индекс - выше 1,1 у.е., систоло-диастолический индекс, индекс резистентности от ствола к периферическим артериям - ниже 0,04-0,05 у.е), наличие повышенной эхогенности паренхимы почек	у 100% детей	у 23,1% детей Восстановление показателей спектрограммы, исчезновение повышенной эхогенности паренхимы почек при ультразвуковом исследовании у 76,9% детей	p=0,003
30				
35	Клинико-лабораторные показатели			
	ОАС	26,12±2,81 %	35,22±1,28 % ³	p=0,0001
	Cu/Zn-СОД	121,2±3,4 нг/см ³	90,81±4,5 нг/см ³	p=0,0001
	Активность ГлПО в сыворотке крови	68,11±2,56 нг/см ³	39,41±2,83 нг/см ³	p=0,0001
40	Уровень гидроперекиси липидов	386,61±39,12 мкмоль/дм ³	227,33±27,43 мкмоль/дм ³	p=0,0001
	Уровень каталазы	24,3±1,7 нМ Н2О2/ мг гемоглобина	15,5±1,3 нМ Н2О2/ мг гемоглобина	p=0,03
	Уровень МДА	2,7±1,4 мкмоль/см ³	1,9±2,3 мкмоль/см ³	p=0,02

нормализация показателя общей антиоксидантной активности крови ОАС, содержания супероксиддисмутазы Cu/Zn-SOD, глутатионпероксидазы ГлПО, гидроперекисей липидов, каталазы и малонового диальдегида МДА в соответствии с физиологической возрастной нормой у 53,8-96,2% детей				
5	Абсолютный фагоцитоз	$3,32 \pm 0,43 \times 10^9 / \text{дм}$	$2,31 \pm 0,51 \times 10^9 / \text{дм}$	p=0,03
10	Фагоцитарное число	1,8±0,36 у.е.	1,2±0,18 у.е.	p=0,02
			нормализация показателей фагоцитарной активности крови -- у 88,5% детей;	

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 5. Клиническая эффективность схем лечения и профилактики у детей токсического гломерулярного или тубулоинтерстициального заболевания почек, ассоциированного с сочетанным воздействием кадмия, свинца, хрома и фенола, при различных сочетаниях лекарственных препаратов (через 12 месяцев)

Показатели	Изменение показателей при схемах лечения			
	Предлагаемый способ	Поливитамины с микро- и макроэлементами из серии Витрум + Димефосфон	Поливитамины с микро- и макроэлементами из серии Витрум + Ксидифон	Димефосфон + Ксидифон
Снижение частоты и длительности рецидивов заболевания	Снижение на 40%	Снижение на 22%	Снижение на 16%	Снижение на 20%
Восстановление циркадного ритма выделения мочи	у 83,3% детей	у 42,4% детей	у 37,7% детей	у 23,9% детей
Восстановление амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ($\geq 0,006$ у.е.)	у 92,3% детей	у 28,4% детей	у 20,3% детей	у 56,86% детей
Восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 90%)	у 87,5% детей	у 36,6% детей	у 29,5% детей	у 42,8% детей
Восстановление кровотока в подкапсульной зоне почек (данные ультразвукового обследования)	у 80% детей	у 36,6% детей	у 28,4% детей	у 39,1% детей
Восстановление показателей спектрограммы (скорость кровотока, индекс резистентности - выше 0,6 у.е., пульсационный индекс - выше 1,1 у.е., систоло-диастолический индекс, индекс резистентности от ствола к периферическим артериям - ниже 0,04-0,05 у.е); снижение повышенной эхогенности паренхимы почек (данные ультразвукового обследования)	у 76,9% детей	у 33,1% детей	у 28,1% детей	у 44,3% детей
Нормализация показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания	у 53,8-96,2% детей	у 28,4-42,4% детей	у 20,3-37,7% детей	у 20,0-42,8% детей

5	супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов, каталазы и МДА в соответствии с физиологической возрастной нормой				
	Нормализация показателей фагоцитарной активности крови	у 88,5% детей	у 36,6% детей	у 37,7% детей	у 44,3% детей
10	Снижение содержание кадмия, хрома, свинца и фенола в крови до величины 1,5 и менее референтной/фоновой концентрации	у 100% детей	у 56% детей	у 28,4% детей	у 68,8% детей

15

Формула изобретения

1. Способ лечения и профилактики гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, ассоциированных с токсическим действием кадмия, свинца, хрома и фенола техногенного происхождения, путем назначения лекарственного средства «Ксидифон», отличающийся тем, что лечение проводят в два этапа, причем на первом этапе осуществляют сочетанное применение детьми следующих лекарственных средств: поливитаминов с микро- и макроэлементами из серии «Витрум» перорально курсом 21 день по 1 таблетке 1 раз в день после еды: «Витрум-кидс» - дети в возрасте 7 лет; «Витрум-юниор» - дети старше 7 лет и препарата «Димефосфон» перорально курсом 10 дней: детям в возрасте 7-8 лет в разовой дозе 10 мл 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг; детям в возрасте старше 8 лет в разовой дозе 15 мл 3 раза в день или в суточной дозе 30-50 мг/кг, а на втором этапе, после завершения приема «Димефосфона», вводят в схему лечения в терапевтических дозах «Ксидифон» курсом 10 дней для детей в возрасте 7-10 лет - по 1 десертной ложке 0,2 г 2-3 раза в день; а для детей старше 10 лет - по 1 столовой ложке 0,3 г 2-3 раза в день.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что курс лечения и профилактики проводят один раз в год, если после его окончания достигается выполнение более 80% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы; два раза в год, если после его окончания достигается выполнение 60-80% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы, и три раза в год, если после его окончания достигается выполнение менее 60% критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве критериев эффективности специализированной лечебно-профилактической программы принимают снижение частоты и длительности рецидивов заболевания на 40%; восстановление циркадного ритма выделения мочи; отсутствие жалоб на тяжесть в пояснице и полиурию; отсутствие симптомов интоксикации; стабильно физиологический уровень артериального давления; восстановление амплитуды изменения удельного веса мочи в течение суток ($\geq 0,006$ у.е.); восстановление показателя канальцевой реабсорбции (выше 90%); отсутствие микрогематурии, абактериальной лейкоцитурии, протеинурии, глюкозурии, гиперурикурии, фосфатурии, оксалатурии, кальциевой кристаллурии; восстановление кровотока в подкапсульной зоне почек; восстановление показателей спектрограммы (скорость кровотока, индекс резистентности - выше 0,6 у.е., пульсационный индекс - выше 1,1 у.е., систолодиастолический индекс, индекс резистентности от ствола к

периферическим артериям - ниже 0,04-0,05 у.е); снижение повышенной эхогенности паренхимы почек (данные ультразвукового обследования); нормализацию показателя общей антиоксидантной активности крови, содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гидроперекисей липидов, каталазы и малонового диальдегида;
5 нормализацию показателей фагоцитарной активности крови; снижение содержания кадмия, хрома, свинца и фенола в крови ниже 1,5 референтной.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при лечении и профилактике гломерулярного и тубулоинтерстициального заболеваний почек у детей, наряду с лекарственными препаратами, дополнительно назначают диетотерапию и водно-
10 элиминационную терапию.

15

20

25

30

35

40

45