

Клинико-патогенетическое обоснование эффективности растительного препарата Канефрон Н в нефрологии детского возраста

МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Профессор **В.И. Кириллов**, к.м.н. **Н.А. Богданова**

Для цитирования. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности растительного препарата Канефрон Н в нефрологии детского возраста // ПМЖ. 2015. № 00. С. 1–1.

Традиционно в народной медицине при лечении заболеваний почек широко используются растительные средства, которые принято именовать «почечными травами». К самым известным из них относятся толокнянка, спорыш, брусника, зверобой, золототысячник, розмарин и др., применяемые по отдельности либо в виде сборов [1, 2]. И до сих пор указанные средства находятся в арсенале аптек, их предлагают использовать для приготовления отваров и настоек.

Нисколько не умаляя достоинств народной медицины, особенно на определенном этапе развития цивилизации, необходимо признать, что сейчас в своем первоначальном виде она неуклонно теряет практическое значение. Это связано с одной стороны, с исчезновением соответствующих специалистов (знахарей, травников, лекарей), владевших навыками сбора, приготовления, адекватного применения лекарственных растений. С другой – с отсутствием стандартизации «дикого» растительного сырья и методов приготовления из него конечных продуктов в домашних условиях. Это в свою очередь приводит к тому, что зачастую в итоге пациент получает субстанцию с абсолютно негарантированной эффективностью и безопасностью.

Ренессансом использования лекарственных растений явилась концепция фитониринга® (от греч. *phyton* – растение и англ. *engineering* – изобретательность), в соответствии с которой наиболее научно-ориентированные фармкомпании производят растительные препараты, кардинально отличающиеся от традиционных отваров и настоев. Это достигается благодаря особенностям селекции, условиям сбора и обработки урожая, высокотехнологичному производству, позволяющему экстрагировать и сохранять активные вещества сырья с контролем качества на всех этапах, а также наличию доклинических и клинических исследований безопасности и эффективности фитопрепарата [3].

К препаратам, созданным на основе указанного подхода, относится Канефрон Н («Бионорика СЕ», Германия), в состав которого входят любисток, розмарин, золототысячник, чьи фармакологические эффекты направлены на основные патогенетические механизмы нефропатий [4]. Следует подчеркнуть такую важную в педиатрии характеристику препарата, как подтвержденная многолетним опытом применения и результатами клинических исследований его безопасность, в т. ч. тератогенная – в случае применения у беременных женщин [5, 6]. В педиатрической практике Канефрон Н широко используется на про-

тяжении более 15 лет. Основные области его применения касаются инфекций мочевой системы (ИМС) различной локализации, выявляемых у большинства детей с нефрологическими заболеваниями. Значительно меньше исследований посвящено оценке эффективности Канефрона Н при дисметаболических нефропатиях, и лишь в единичных публикациях есть сведения о результатах его использования при гломерулопатиях.

Зачастую доминирующим принципом лечения ИМС является этиотропный подход [7] без должного учета возможностей влияния на патогенетические механизмы воспаления почек и нижних отделов мочевыводящих путей [8]. Данное положение само по себе носит ущербный характер ввиду однобокости подобной доктрины, а кроме того, усугубляется быстрым развитием полирезистентности микроорганизмов [9], темпы которого значительно опережают создание новых антибиотиков и создают угрозу полной потери эффективности антибактериальной терапии в самое ближайшее время [10–13].

В связи с возрастающими трудностями антимикробной терапии все большую актуальность приобретает поиск альтернативных мероприятий, оказывающих комплексное влияние на этиопатогенез ИМС. В этом плане заслуживает внимания лекарственный растительный препарат Канефрон Н, обладающий антимикробным, противовоспалительным, антиадгезивным, спазмолитическим и мягким мочегонным эффектами и, как следствие, разнонаправленным воздействием на микробно-воспалительный процесс в органах мочевой системы.

Клиническая эффективность Канефрона Н при ИМС

В таблице 1 представлены суммарные сведения о клинической эффективности препарата в педиатрической практике, причем большая часть исходных публикаций касается его применения в периоде активных проявлений пиелонефрита и цистита. Необходимо подчеркнуть отсутствие значимых побочных эффектов Канефрона Н, в т. ч. при использовании препарата у детей младшего возраста и при достаточно длительном (до 30 дней и более) его приеме [14–17].

К наиболее общим результатам лечения указанным препаратом в сочетании с антибактериальными средствами в контролируемых исследованиях (с контрольной группой пациентов, получавших только антибиотики или антибиотики в сочетании с клюквенным морсом) относятся сокращение продолжительности активных про-

явлений ИМС и санация мочи.

Ускорение темпов стерилизации мочи можно связать с повышением чувствительности микробов к антибиотикам под влиянием содержащихся в Канефроне Н фенолкарбоновых кислот, флавоноидов, эфирных масел [30], описанных в ранних исследованиях Varsom S. (1979) [29], угнетением ими персистивных свойств возбудителей (антилизозимной и антиинтерфероновой активности) [31], а также непосредственным воздействием на мочевую флору, подтвержденным *in vitro* [32].

Обращает на себя внимание тот факт, что указанные преимущества Канефрона Н доказаны при его применении у детей с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий развития мочевой системы и пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), наиболее проблемным в отношении купирования почечного воспаления [16, 17, 20–22, 26, 27].

В рамках антибактериальной активности Канефрона Н также заслуживает внимания способность препарата проникать в биопленки *E. coli* и сдерживать их рост, при отсутствии в то же время повреждающего действия на симбионтные штаммы *Lactobacillus fermentum*, составляющие значительную часть нормальной микрофлоры кишечника [17].

Обычно для купирования острых проявлений ИМС Канефрон Н применяют совместно с антибактериальными средствами: «защищенными» пенициллинами или цефалоспорины II–III поколения (табл.1), реже – с аминогликозидами [16, 22]. М.В. Эрман (2014) [14] зафиксировал санацию мочи к 14 дню лечения Канефроном Н без использования этиотропных средств у детей с неосложненной ИМС. В собственных исследованиях были показаны значительно меньшие сроки ликвидации активных клинико-лабораторных проявлений первого эпизода пиелонефрита в группах детей, получавших Канефрон Н в сочетании либо с антибиотиками, либо иммунокорректирующими препаратами, по сравнению с референтной группой пациентов, получавших только антибактериальную терапию [22]. У тех же детей (антибиотик + Канефрон Н и иммуномодулятор + Канефрон Н) достоверно снижались число рецидивов и их продолжительность по сравнению с пациентами, не получавшими Канефрон Н.

Канефрон Н с успехом используется в качестве не только лечебного, но и профилактического средства при хронических ИМС, сокращая вероятность обострений заболевания, их продолжительность и тем самым значительно снижая медикаментозную нагрузку. Указанное свойство Канефрона Н является достойной альтернативой хорошо известному методу профилактики рецидивов ИМС с помощью малых доз antimicrobных препаратов, тем более, что подобная схема создает опасность формирования резистентности инфицирующих микроорганизмов [33].

С профилактической целью Канефрон Н применяют на протяжении 3–6 мес., чаще в виде интермиттирующих курсов по 10 дней каждого месяца или по 2 нед. каждые 2 мес. [16, 19, 24, 25]. С учетом концепции возможного резервуара уротропных бактерий в кишечнике с последующим лимфогематогенным инфицированием почек [35] был продемонстрирован положительный результат применения Канефрона Н интермиттирующим курсом у детей с ремиссией хронического пиелонефрита в течение 6 мес. в сочетании со средствами, нормализующими биоценоз кишечника [24]. Подобная схема профилактики в 3 раза снижала частоту рецидивов и сопровождалась положительной динамикой бактериологических показателей по сравнению с пациентами,

получавшими традиционную противорецидивную терапию.

Механизмы действия Канефрона Н

Как показано, эффективность препарата в большой степени связана с непосредственным воздействием на возбудителей ИМС. В последние годы возросло внимание к таким ключевым факторам врожденного иммунитета, как антимикробные протеины (АП), в частности, синтезируемые эпителием мочевых путей при контакте его Toll-подобных рецепторов с уропатогенами. Особый интерес к АП связан с очевидной неспособностью микроорганизмов развивать к ним устойчивость [37].

В этой связи следует признать перспективность проводимых сотрудниками компании «Бионорика СЕ» исследований по изучению вероятности исходного содержания АП в фитопармакологическом сырье либо дополнительной инициации их синтеза под влиянием растительных средств [36].

Помимо этиотропного воздействия Канефрона Н на микробно-воспалительный процесс при ИМС имеется достаточно сведений о влиянии препарата на повреждающие патогенетические механизмы и, прежде всего,

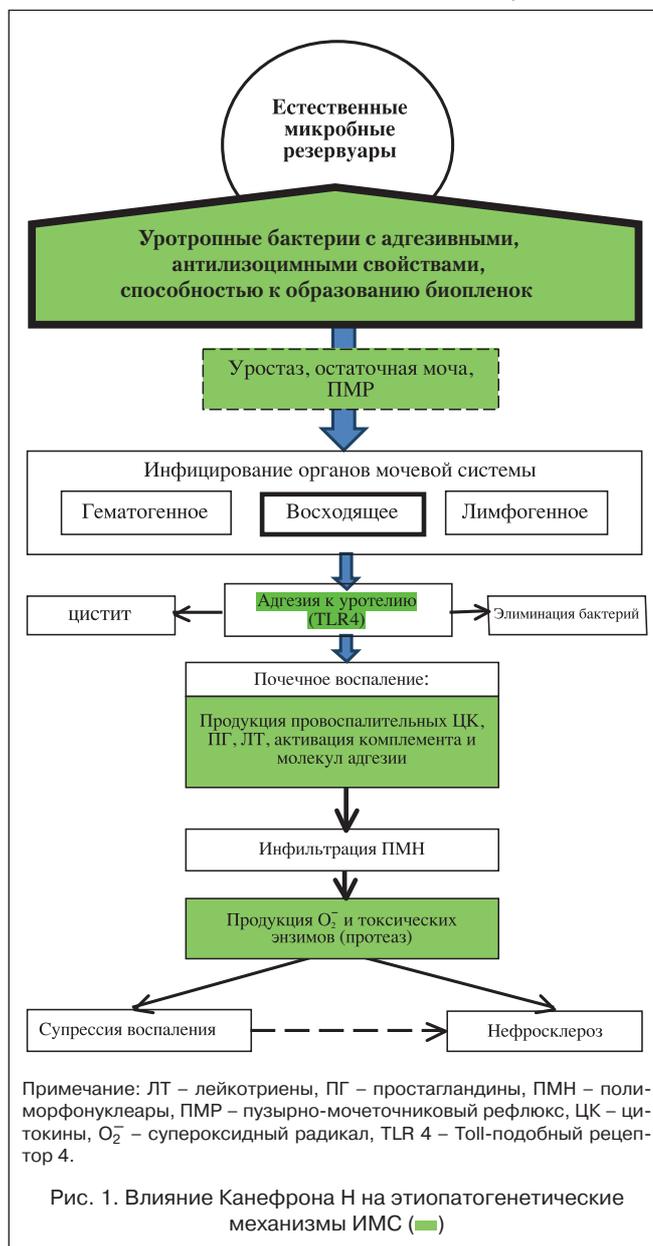


Таблица 1. Клиническая эффективность Канефрона Н при ИМС у детей

Источник	Возраст пациентов	Нозология	Цель применения	Продолжительность и схема применения	Сочетание с другими медикаментами	Контролируемое проспективное исследование	Результаты
Симантовская Т.П. и др., 2002 [14]	0–14 лет	Острый и хронический ПН	Лечение	30 дней	АБ	+	Сокращение продолжительности активной фазы заболевания
Сужало А.В. и др., 2004 [18]	5–17 лет	Острый и хронический цистит, ПН	Лечение	30 дней	АБ (ЗП; ЦС II-III)	+	Ускорение темпов нормализации мочевого синдрома
Струков В.И. и др., 2004 [19]	5–17 лет	Хронический ПН, ТИН	Профилактика	Повторные курсы	-	-	Снижение протеинурии
Столова Э.Н., Карпова Т.В., 2004, [15]	1-й год жизни	Острая ИМС	Лечение	30 дней	АБ	+	Сокращение продолжительности активной фазы заболевания
Сеймивский Д.А., 2006, 2010 [20, 21]	5–14 лет	ПН+ПМР I–V (МУ)	Лечение	30 дней	АБ	+	Ускорение темпов выздоровления
Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К., 2007 [23]	3–15 лет	Острый ПН	Профилактика	3 мес.	-	+	Сокращение частоты рецидивов
Богданова Н.А. и др., 2006 [22]	М±m = 5,4±0,6	Острый ПН+ПМР I–III	Лечение	2–4 нед.	1) (ЗП; ЦС II-III) 2) иммуномодулирующие средства	+	Ускорение темпов ликвидации активной фазы заболевания Сокращение частоты и продолжительности рецидивов
Кириллов В.И. и др., 2009 [16]	2,5–14 лет	Хронический ПН + ПМР III–IV Постоперационный период	Лечение Профилактика	4 нед. 2 нед. / 2 мес. – 1 год	АБ (ЦС II-III, АГ) -	+	Снижение темпов ликвидации активной фазы заболевания Сокращение частоты рецидивов
Вялкова А.А. и др., 2009 [24]	1–15 лет	Хронический ПН	Профилактика	10 дней / мес. – 6 мес.	Пре- и пробиотики	+	Сокращение частоты рецидивов
Эрман М.В., 2011 [25] Эрман М.В., 2014 [17]	7–17 лет	Н/о ИМС Н/о ИМС ИМС + ВАРМС, ПМР	Профилактика Лечение Лечение	10 дней / мес. – 3 мес. 14 дней 4 нед.	- - НФ	- - -	Редкие рецидивы Санация мочи к 14-му дню лечения Санация мочи к 10-му дню лечения
Кириллов В.И., Богданова Н.А., 2011 [26]	2–16 лет	Хронический ПН, цистит, н/к ИМС + ПМР	Лечение Профилактика	3 нед. 2 нед. / 2 мес. – 6 мес.	АБ (ЗП, ЦС II-III) -	+	Ускорение темпов ликвидации активной фазы заболевания Сокращение частоты рецидивов
Химова Ю.А., 2013 [27]	1–16 лет	Острый и хронический ПН ±ВАРМС, НДМП	Лечение	14–28 дней	АБ (ЗП, ЦС III) НФ	+	Ускорение темпов ликвидации активной фазы заболевания
Плешкова Е.М., Химова Ю.А., 2014 [28]	1–16 лет	Острый пиелонефрит	Лечение	12–14 дней	АБ (ЦС III) НФ	+	Ускорение темпов ликвидации активной фазы заболевания

Примечание: ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ПН – пиелонефрит; ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит; АБ – антибиотик; ЦС – цефалоспорины; АГ – аминогликозиды; НФ – нитрофурановые препараты; МУ – меггуретер; ИМС – инфекции мочевой системы; н/о ИМС – неосложненная ИМС; н/к ИМС – неклассифицируемая ИМС; ВАРМС – врожденные аномалии и развития мочевой системы; НДМП – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; ДМН – дисметаболическая нефропатия.

уродинамические нарушения, играющие ключевую роль в инициации и прогрессировании ИМС (рис. 1). В частности, известный во взрослой практике мочегонный эффект Канефрона Н нашел применение в педиатрической практике при острых и хронических ИМС [14, 18].

При исходно низком диурезе и плотности мочи у детей, перенесших антирефлюксную операцию, включение препарата в комплексную терапию значительно ускорило восстановление продукции мочи и концентрационной функции почек в ближайшем периоде наблюдений [16]. Изначальная пиелозктазия исчезала значительно быстрее, и размеры почечных лоханок к 3-й нед. послеоперационного периода были достоверно большими ($p < 0,02$) в группе сравнения.

Нивелирующее влияние Канефрона Н на уростаз было подтверждено на основании ультразвукового определения постмикционной остаточной мочи у детей с ИМС, получавших интермиттирующие курсы Канефрона Н на протяжении 6 лет [26]. Так, указанная схема сопровождалась достоверным уменьшением объема остаточной мочи ($p < 0,001$) с нормализацией ее объемов в большинстве наблюдений, в отличие от референтной группы со стабильно высокими изучаемыми показателями и достижением контрольных значений лишь в четверти наблюдений. Нормализация уродинамики сочеталась с отчетливым снижением частоты рецидивов заболевания ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами, получавшими традиционную профилактику, у которых сохранялись признаки уростаза.

Целесообразно рассмотреть внутрпочечные точки приложения патогенетического действия Канефрона Н, обуславливающие лечебный эффект препарата при пиелонефрите. Как показано ранними экспериментальными исследованиями, Канефрон Н обладает антиоксидантными свойствами, входящие в его состав флавоноиды и розмариновая кислота блокируют активацию комплемента, снижают синтез лейкотриенов, а также защищают почку от повреждения свободными радикалами (рис. 1) [38, 39].

Данный механизм действия Канефрона Н приобретает в настоящее время особую актуальность в связи с рассмотрением целесообразности применения у детей препаратов (в т. ч. витаминов-антиоксидантов и даже кортикостероидов) в активном периоде пиелонефрита (ПН) для подавления острого воспаления в целях предупреждения последующего развития нефросклероза [40, 41]. Кроме того, антиоксиданты способствуют повышению или стабилизации фильтрационной функции почек, а также снижают риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности при хронической болезни почек [42].

Сотрудниками Смоленской государственной медицинской академии разработан индивидуализированный подход к применению Канефрона Н у детей с острым и хроническим ПН, в т. ч. на фоне аномалий развития мочевой системы, направленный на ускорение темпов ликвидации активных проявлений заболевания [27, 28]. Показанием к назначению препарата как минимум на 14 дней считается снижение антиокислительной активности при исследовании хемилюминисценции сыворотки крови. Продолжительность подобной терапии зависит от состояния баланса про- и антиоксидантных систем.

Применение Канефрона Н в комплексной терапии хронического ПН сопровождается достоверным снижением исходно повышенных уровней провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β) с нарастанием уровня противовоспалительного

интерлейкина-4 [43].

Супрессия острого воспаления под влиянием Канефрона Н отражается на темпах восстановления внутрпочечного кровотока и почечных функций. В послеоперационном периоде у детей с обострением ПН в группе пациентов, получавших препарат, нормализация скоростных и резистивных показателей доплерографии происходит быстрее в отличие от пациентов референтной группы, у которых через 3 нед. интратенальная гемодинамика не достигала нормальных значений [16]. Также в основной группе ускорялось восстановление функции проксимальных канальцев по реабсорбции низкомолекулярных протеинов (<50 кДа), доля которых была примерно в 2 раза выше у детей, у которых применялась стандартная методика.

Влияние комплексной терапии с включением Канефрона Н у детей с активными признаками острого и хронического пиелонефрита на функцию дистальных канальцев оценивали с помощью нагрузочного теста с хлоридом аммония [16, 26]. Авторы пришли к заключению, что подобная схема лечения по сравнению с традиционной терапией явно ускоряла темпы ликвидации ацидоза, присущего острому воспалению почечной паренхимы.

Канефрон Н при других нефропатиях

В педиатрической практике помимо ИМС Канефрон Н нашел применение у детей с дисметаболическими нефропатиями (ДМН), проявляющимися гипероксалурией, оксалатно-кальциевой кристаллурией, реже – уратурией и фосфатурией, а также сопровождающимися признаками мембранолиза. В редких случаях ДМН может осложняться развитием мочекаменной болезни (МКБ) – как правило, во взрослом возрасте.

Основными эффектами использования Канефрона Н при ДМН являются значимое снижение частоты и выраженности гипероксалурии, кристаллурии, гематурии, восстановление антикристаллообразующих свойств мочи, а также ликвидация признаков повреждения цитомембран [14, 44, 45]. У детей с ДМН прием Канефрона Н сопровождался также нормализацией содержания исходно повышенного уровня вторичных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) и оксида азота [46].

О.В. Шатохина и др. (2008) [47], обследуя группы детей с ДМН, сочетающихся с оксалатно-кальциевой кристаллурией, фосфатурией, цистинурией, и сочетанными изменениями, получавших Канефрон Н в течение 30 или 90 дней, в сравнении с контролем (витамины А, Е и В₆), установила значимое сокращение продолжительности оксалурии, кристаллурии, гематурии либо их ликвидацию, а также нормализацию липидов и перекисей мочи. Наибольший эффект получен при длительных курсах.

В руководстве для врачей «Детская нефрология» при спорадических случаях ДМН рекомендованы повторные курсы Канефрона Н (2–3 р./год) продолжительностью по 6–8 нед. [48]. В случае МКБ для удаления дезинтегрированных конкрементов после литотрипсии и в качестве метапрофилактики рецидивов камнеобразования целесообразно использование Канефрона Н с учетом его литолитического, спазмолитического, диуретического и уросептического свойств [49].

Заслуживает внимания вопрос о необходимости назначения Канефрона Н у детей с различными вариантами кристаллурии без явных признаков мембранолиза. С учетом весьма возможного скрытого повреждения цитомембран, не диагностируемого рутинными методами

обследования, а также обсуждаемой вероятности неблагоприятного воздействия этих соединений на эпителий мочевого тракта подобная терапия вполне целесообразна под контролем количественных показателей солей мочи и исследований по антикристаллообразующей ее способности. Оптимальной суммарной продолжительностью применения Канефрона Н у пациентов с изолированной кристаллурией следует считать 6 мес. (курсами по 2 нед. каждого месяца).

Применение Канефрона Н упоминается и в публикациях, посвященных лечению детей с гломерулопатиями, обусловленными иммунопатологическими процессами и требующими значительно более агрессивного лечения. Описан опыт применения препарата и на стадии долечивания (реабилитации) пациентов в целях снижения протеинурии при, как минимум, 3-месячном приеме [50] или в случаях гематурических вариантов заболевания, слабо поддающихся иммуносупрессивной терапии, что сопровождается уменьшением выраженности микрогематурии [4].

На основании исследований антипротеинурического эффекта Канефрона Н у пациентов с гломерулопатиями [51, 52], а также с диабетической нефропатией [53], можно сделать вывод о целесообразности продолжения наблюдений в этом направлении, принимая во внимание приоритетность при хронической болезни почек нефропротективных мероприятий, в т. ч. направленных на усиливающую прогрессирование нефросклероза протеинурию. В настоящее время в этих целях используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II, при длительном назначении первых у детей возрастает опасность побочных эффектов, а вторые противопоказаны в педиатрической практике. В отличие от синтетических, растительные препараты, включая Канефрон Н, как правило, хорошо переносятся, не вызывают побочных действий и не имеют значительных ограничений по продолжительности приема.

Таким образом, основным показанием к назначению Канефрона Н являются ИМС различной локализации, в т. ч. трудно поддающиеся лечению варианты с предшествующей патологией мочевой системе, эффективность купирования которых обусловлена не только этиотропным влиянием препарата, но и нивелированием патогенетических механизмов. При дисметаболических нефропатиях Канефрон Н способствует ускорению элиминации оксалатов кальция, нормализации мочевого синдрома, ликвидации признаков мембранолиза и, возможно (хотя подобный эффект препарата требует длительных исследований) снижает вероятность трансформации данной группы нефропатий в МКБ. К актуальным направлениям дальнейших научных исследований следует также отнести вопрос об использовании препарата с нефропротективной целью.

Литература

1. Чистякова А.И. Фитотерапия // Маркова И.В., Неженцев М.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей. СПб.: СОТИС, 1984. С. 344–381.
2. Летифов Г.М. Фитотерапия заболеваний мочевой системы у детей. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ГМУ, 2011. 48 с.
3. Попп М. Доказательная фитотерапия в ежедневной практике детского врача // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 14 (2). С. 48–50.
4. Борисов В.П., Гордовская Н.Б., Шилов Е.М. Фитотерапия препаратом Канефрон Н в нефрологической практике: настоящее и перспективы (клиническая лекция) // Клиническая нефрология. 2010. № 6. С. 39–42.
5. Гуменюк Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. LIV. № 4. С. 41–43.

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

Пер. уд. П № 014244/01;
П № 014244/02



Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

www.mastopatiaforum.ru

-  Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
-  Уменьшает количество повторных обострений
-  Повышает эффективность антибактериальной терапии



6. Репина М.А., Колчина В.А., Кузьмина-Крутецкая С.Р. и др. Фитотерапия в лечении заболеваний почек у беременных женщин и отдаленные результаты состояния здоровья детей // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Т. LV. № 1. С. 50–56.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гавришова Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. М.: Принт-партнер, 2000. 48 с.
8. Кириллов В.И. Иммунологические нарушения при инфекции мочевой системы и методы их коррекции // Инфекция мочевой системы у детей под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой, А.А. Корунского. М.: ООО «М-Арт», 2011. С. 102–132.
9. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014. 63 с.
10. Вагенлекер Ф.М.Е., Набер К.Г. Лечение инфекций мочеполовой системы: настоящее и будущее // РМЖ. 2009. № 17 (9). С. 655–660.
11. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М., 1999. 366 с.
12. Cheng C.H., Tsau Y.R., Kuo C.Y. et al. Comparison of extended virulence genotypes for bacteria isolated from pediatric patients with urosepsis, acute pyelonephritis and acute lobar nephronia // *Pediatr Infect Dis J*. 2010. Vol. 29 (8). P. 736–740.
13. Tapiainen T., Hanni A.M., Salo J. et al. *Escherichia coli* biofilm formation and recurrences of urinary tract infection in children // *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013. Vol. 33 (1). P. 111–115.
14. Симантовская Т.П., Соболев М.Н., Степанченко И.П. Опыт применения Канефрона в реабилитации и лечении детей с заболеваниями мочевыводящей системы. Мат-лы II Росс. конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». М., 2002. С. 129.
15. Столова Э.Н., Карпова Т.В. Использование препарата Канефрон Н при лечении инфекции мочевой системы у детей // *TerraMedica Nova*. 2004. № 5. С. 34–35.
16. Кириллов В.И., Руненко В.И., Богданова Н.А., Истиславская С.А. Влияние комплексной терапии на состояние почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в послеоперационном периоде // *Вопросы современной педиатрии*. 2007. № 6 (2). С. 36–41.
17. Эрман М.В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2014. № 2 (10). С. 34–38.
18. Сукало А.В., Крохина С.А., Тур Н.И. Применение препарата Канефрон Н в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей // *Медицинские новости*. 2004. № 11. С. 84–86.
19. Струков В.И., Астафьева Л.Н., Долгушкина Г.В. и др. Использование Канефрона Н в лечении детей с пиелонефритом и тубулоинтерстициальным нефритом: Мат-лы. XI межрегион. науч.-практ. конф. для молодых ученых и соискателей. Пенза, 2004. С. 243.
20. Сеймировский Д.А. Место фитопрепарата Канефрон Н в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста // *Здоровье мужчины*. 2006. № 4. С. 92–94.
21. Сеймировский Д.А. Место фитопрепарата Канефрон Н в лечении урологических заболеваний у детей // *Здоровье Украины*. 2010. № 2 (30). С. 178–181.
22. Богданова Н.А., Кириллов В.И., Никитина С.Ю. Эффективность протоколов лечения острого пиелонефрита у детей с использованием растительных и иммуномодулирующих препаратов: Мат-лы V Росс. конгресса по детской нефрологии. Сб. тезисов. Воронеж, 2006. С. 35–37.
23. Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2007. № 10 (4). С. 38–40.
24. Вялькова А.А., Гриценко В.А., Данилова Е.И., Седашкина О.А. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2009. № 6 (2). С. 94–98.
25. Эрман М.В. Лечение мочевой инфекции у детей (клиническая лекция) // *Клиническая нефрология*. 2011. № 4. С. 16–19.
26. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений // *Вопросы современной педиатрии*. 2011. № 10 (4). С. 100–104.
27. Химова Ю.А. Мониторинг биорадикальных процессов при пиелонефрите у детей и возможности их коррекции: Дисс... канд. мед. наук. Смоленск, 2013. 23 с.
28. Плешкова Е.М., Химова Ю.А. Способ медикаментозного лечения острого пиелонефрита у детей. Патент № 2506590 РФ, МПК А61 К35/78. «Смоленская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Опубл. 10.02.2014, бюлл. № 4. 6 с.
29. Barsom S. The treatment of renal diseases with Canephron in the urological practice // *Z.Allg-Med*. 1979. Vol. 55. P. 997–1000.
30. Попов А.И., Попова Т.А. Роль препарата Канефрон Н в потенцировании антимикробных свойств нитрофуранов при лечении хронического рецидивирующего цистита: Мат-лы VIII Всероссийск. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2014». М., 2014. С. 74–75.
31. Челпаченко О.Е. Экспериментальное обоснование рациональной терапии пиелонефрита у детей под контролем маркеров персистенции возбудителя: Дисс... канд. мед. наук. Челябинск, 1993. 23 с.
32. Козлова В.В., Аверьянова Н.И., Косарева П.В., Иванова М.В. Изучение антимикробной активности препарата Канефрон Н в отношении культур уропатогенных микроорганизмов: Мат-лы V Росс. конгресса по детской нефрологии. Воронеж, 2006. С. 109–110.
33. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельевой, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М.: ООО «Компания Боргес», 2012. 92 с.
34. Кириллов В.И., Теблова Л.Т., Алексеев Е.Б. и др. Идентификация возбудителей инфекций мочевых путей у детей // *Педиатрия*. 1997. № 6. С. 8–13.
35. Вялькова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы – новые решения старой проблемы // *Нефрология*. 2010. № 4 (14). С. 63–76.
36. Почему человек здоров? Маленькие белковые молекулы держат микробы на большой дистанции // *Biologica. Журнал по фитотерапии*. 2006. № 1. С. 8–13.
37. Вострикова М.В., Гриценко В.А., Вялькова А.А. Современные аспекты диагностики инфекции мочевой системы у детей: Мат-лы V Росс. конгресса по детской нефрологии. Воронеж, 2006. С. 43–44.
38. Haraguchi H., Saito., Okamura N., Yagi A. Inhibition of lipid peroxidation and superoxide generation by diterpenoids from *Rosmarinus officinalis* // *Planta Med*. 1995. Vol. 61. P. 333–336.
39. Yokoo T., Kitamura M. Unexpected protection of glomerular mesangial cells from oxidant-triggered apoptosis by bioflavonoid quercetin // *Am. J. Physiol*. 1997. Vol. 273. P. 206–212.
40. Huang Y., Chen M., Chiu N. et al. Adjuvantive oral methylprednisolone in pediatric acute pyelonephritis alleviates renal scarring // *Pediatrics*. 2001. Vol. 128. P. 496.
41. Sobouti B., Hooman N., Movahed M. The effect of vitamin A on the prevention of renal scarring in children with acute pyelonephritis // *Pediatr. Nephrol*. Doi: 10/1007/s 00467-012-2308-4.
42. Jun M., Venkataraman V., Razavian M. et al. Antioxidants for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; 10: CD 008176. Doi:10.1002/14651858.CD 008176.pub.2.
43. Неймарк А.И., Сульфина А.П. Применение препарата Канефрон Н в комплексном лечении хронического пиелонефрита: Мат-лы VIII Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2014». М., 2014. С. 60–61.
44. Сукало А.В., Крохина С.А., Тур Н.И. Первый опыт применения препарата Канефрон Н в лечении дисметаболических нефропатий у детей // *Рецепт*. 2006. № 10. С. 70–73.
45. Длин В.В., Османов И.М., Корсунский А.А. Дисметаболические нефропатии у детей // *Инфекция мочевой системы у детей / под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой, А.А. Корсунского. М.: ООО «М-Арт», 2011. С. 233–261.*
46. Казакова К.Е., Кондратьева Е.И., Терентьева А.А., Егорова И.Р. Реабилитация детей с дисметаболическими нефропатиями: Мат-лы VI Росс. конгресса по детской нефрологии. М., 2007. С. 62–63.
47. Длин В.В., Шатохина О.В., Османов И.М. и др. Эффективность Канефрона у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией // *Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии*. 2008. № 5 (4). С. 66–69.
48. Игнатова М.С. Дисметаболические нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией: спорадические и экзозависимые // *Детская нефрология. Руководство для врачей / под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. С. 425–438.*
49. Османов И.М. Мочекаменная болезнь. // *Детская нефрология. Руководство для врачей / под ред. М.С. Игнатовой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. С. 439–455.*
50. Дука Е.Д., Ярошевская В.А., Каратаевская Т.Г. и др. Исследование растительного препарата канефрон Н в комплексном лечении детей с гломерулопатиями // *Здоровье Украины*. 2006. № 17. С. 15–16.
51. Sterner W., Heisler E., Popp H.O., Fischer H. Studies of the effectiveness of Canephron in renal diseases – pharmacological and practical experiences // *Phys. Med. Rehab*. 1973. Vol. 14. P. 239–258.
52. Bauer K.M., Napper H. Clinical experiences with Canephron in the treatment of renal disorders // *Med.Welt*. 1979. Vol. 27. P. 265–268.
53. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушнарченко С.В. и др. Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа: возможности фитониринга // *Здоровье Украины*. 2005. № 17. С. 46–47.