

С.В. МАЛЬЦЕВ, Т.В. МИХАЙЛОВА, Д.Р. МУСТАКИМОВА, С.С. ВИНОКУРОВА

616.61-002.3-053.2

Казанская государственная медицинская академия

Функциональное состояние почек и новые возможности противорецидивной терапии при хроническом пиелонефрите у детей

Мальцев Станислав Викторович

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии

420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18, тел. (843) 236-96-88

В статье приведены результаты исследования состояния парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите с обструкцией, дисметаболическими нарушениями у детей; выявлены особенности нарушения почечных функций в зависимости от варианта пиелонефрита. Представлены данные клинического испытания антибактериального препарата «Фурамаг» в комплексном лечении хронического пиелонефрита и инфекции нижних мочевых путей у детей.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, функции почек, терапия.

S.V. MALTSEV, T.V. MIKHAILOVA, D.R. MUSTAKIMOVA, S.S. VINOKUROVA

Kazan State Medical Academy

Functional status of kidneys and new opportunities preventive treatment in chronic pyelonephritis in children

The articles presents results of studying the state of partial renal function in chronic pyelonephritis with obstruction, dysmetabolic disorders in children; the peculiarities of renal impairment, depending on the variant of pyelonephritis are expounded. The data of clinical trials of antibacterial drugs Furamag in treatment of chronic pyelonephritis and lower urinary tract infection in children is given.

Keywords: children, pyelonephritis, renal function, therapy.

Предупреждение развития хронической почечной недостаточности у детей является одной из актуальных проблем детской нефрологии. В настоящее время достаточно убедительно показано, что врожденные пороки развития почек и мочевых

путей, обменные нарушения в организме, иммунодефицитные состояния и другие эндогенные факторы способствуют развитию микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы [1]. Заболевания почек у детей характери-



зуются латентным, торпидным течением и имеют склонность к хронизации и прогрессированию, их исходом нередко является хроническая почечная недостаточность [2, 5, 6, 7]. Так, через 10 лет после выявления пиелонефрита даже при использовании элементарных методов функционального исследования почек нормальные показатели установлены только у 19,2% больных [3]. Клинические и лабораторные признаки ХПН появляются тогда, когда остается примерно 25% нефронов [2, 7] и поэтому комплексное изучение парциальных функций почек с определением особенностей функционирования всех отделов нефрона у детей с различными формами хронического пиелонефрита является необходимым для оценки степени потери функционирующей паренхимы почек и оптимизации комплекса лечебных мероприятий.

За последнее десятилетие изменилась этиологическая структура возбудителей инфекции мочевой системы у детей с развитием устойчивости микробной флоры к ранее широко применяемым химиопрепаратам [1, 4]. Из-за сужения спектра эффективных антибактериальных препаратов возникла определенная сложность в лечении таких больных. Терапия как активно протекающей, так и торпидно развивающейся инфекции, важна, так как препятствует формированию необратимых повреждений паренхимы почек с замещением поврежденных областей соединительной тканью.

Показано, что у 67% детей с хроническим пиелонефритом сохраняется персистенция возбудителей в период ремиссии заболевания, что поддерживает латентно текущий инфекционно-воспалительный процесс в почечной ткани и является фактором прогрессирования и рецидивирования заболевания. Проведение противорецидивной терапии контролировало бактериурию, а ее отмена приводила к активации хронического воспаления в почках [4]. Таким образом, проведение противорецидивной терапии хронического пиелонефрита является обоснованным, а продолжительность и интенсивность ее зависит от тяжести и характера течения заболевания.

К основным лекарственным препаратам, применяемым для профилактики рецидивов инфекции мочевой системы у детей, относят производные 5-нитрофурана, препараты налидиксовой кислоты, оксихинолина. С учетом нарастания резистентности микробной флоры к антибиотикам, становится актуальным поиск новых эффективных антибактериальных препаратов, обладающих малыми побочными эффектами, разрешенных к применению в детской практике.

Материал и методы

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 87 детей в возрасте от 3 до 16 лет с обострением хронического пиелонефрита, из них у 23 диагностирован хронический пиелонефрит дизметаболического типа (ХВПНд), у 27 — хронический пиелонефрит обструктивного типа (ХВПНоб), у 37 — хронический пиелонефрит обструктивно-дизметаболического типа (ХВПНобд). Всего обследовано 70 (80,4%) девочек и 17 (19,5%) мальчиков. У 57,5% детей продолжительность заболевания была более 5 лет, у 24% — более 3 лет. Контрольную группу составили 27 практически здоровых детей того же возраста, которые по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных не имели признаков заболеваний органов мочевой системы и дизметаболических нарушений.

Парциальные функции почек оценивались по величине клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции воды, клиренсов и экскретируемых фракций кальция, фосфатов, калия, натрия, цинка, суточной экскреции аминокислот, аммиака и титруемых кислот, пробе Зимницкого.

Результаты исследования

У 16 (69,5%) больных с ХВПНд дизметаболические нарушения имели оксалатный, у 1 (4,4%) — уратный, и у 6 (26,1%) — смешанный оксалатный, уратный, фосфатный характер. У детей с ХВПНд не было выявлено снижения скорости клубочковой фильтрации. Установлены нарушения канальцевых функций в виде снижения реабсорбции натрия и цинка, что приводило к увеличению экскреции с мочой этих микроэлементов ($p < 0,05$). Выявлен также повышенный средний уровень экскреции и клиренса калия с мочой ($p < 0,01$) в 8 (34,8%) случаях на фоне увеличения его экскретируемой фракции. Средний уровень абсолютной и фракционной экскреции кальция был достоверно выше у больных ХВПНд ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). У больных ХВПНд отмечалась повышенная по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) суточная экскреция аминокислот с мочой, снижение ацидо- и аммиогенеза наблюдалось у 17,4% детей. У 17,4% больных этой группы обнаружено снижение осмотического концентрирования мочи, а у 56,5% обследованных отмечалась никтурия.

Таким образом, при ХВПНд наблюдались нарушения функционирования проксимального отдела нефрона в виде снижения реабсорбции цинка, кальция, натрия, калия. Нарушения функции петли Генле и дистального отдела нефрона проявлялись снижением концентрационной способности почек, нарушением ритма выделения мочи, снижением ацидо- и аммиогенеза.

В группе детей с ХВПН обструктивного типа у 4 (15%) обследованных выявлен односторонний гидронефроз II-IV степеней, у 5 (18,5%) детей диагностирована гипопластическая дисплазия почки, у 3 (11%) — односторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМЛР) II-III ст., у 2 (7,4%) больных выявлено полное или неполное удвоение чашечно-лоханочной системы почек. Также у 2 детей (7,4%) установлена инфравезикальная обструкция, у 7 (25,9%) — нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипоректорному типу, у 1 (3,7%) — по гиперрефлекторному типу с односторонним ПМЛР II ст., и по 1 случаю (3,7%) имелась грубая патология строения обеих почек — гипопластическая дисплазия, поликистоз, гидронефротическая трансформация почек IV ст. У больных этой группы не было отмечено снижения скорости клубочковой фильтрации, но были выявлены нарушения функций всех отделов канальцевого аппарата. Дисфункция проксимальных канальцев проявлялась в виде увеличения суточной экскреции ($p < 0,001$) и клиренса натрия ($p < 0,05$) за счет увеличения экскретируемой фракции ($p < 0,05$), то есть снижения его реабсорбции в канальцах. Увеличение абсолютной и фракционной экскреции калия наблюдалось у 7 (25,9%) детей. Средние уровни экскреции, клиренса и экскретируемой фракции фосфатов были достоверно выше по сравнению с контрольной группой, а нарушение реабсорбции фосфатов выявлено у 9 (33,3%) больных. Получена также достоверно более высокая по сравнению с контролем ($p < 0,01$) абсолютная суточная экскреция аминокислот с мочой. У 40,7% обследованных выявлено нарушение ацидо- и аммиогенеза. Средний уровень титруемой кислотности мочи был значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). У 33,3% детей наблюдалось снижение концентрационной функции почек, и у 37% больных выявлена никтурия по пробе Зимницкого.

Таким образом, у больных ХВПНоб наблюдалось нарушение функционирования канальцевой части нефрона. В отличие от ХВПНд не отмечалось увеличения абсолютной и фракционной экскреции кальция и цинка. В проксимальных канальцах имелось снижение реабсорбции фосфатов, аминокислот, натрия, калия. Нарушение функции петли Генле проявлялось снижением концентрационной способности почек, нарушением



ритма выделения мочи. Функция ацидо- и аммиониогенеза была снижена почти у половины больных ХВПНоб.

У детей с ХВПН обструктивно-дизметаболического типа были выявлены следующие причины обструкции и аномалии строения почек: односторонний гидронефроз II-III ст. — у 6 (16,2%), двухсторонний гидронефроз II-III ст. — у 4 (10,8%) обследованных, аплазия почки в сочетании с инфравезикальной обструкцией — у 2 (5,4%), в сочетании с НДМП по гипорефлекторному типу в одном случае (2,7%), гипопластическая дисплазия одной почки — у 3 (8,1%), обеих почек — у 2 (5,4%) детей, инфравезикальная обструкция — у 3 (8,1%), НДМП по гипорефлекторному типу — у 9 (24,3%), по гиперрефлекторному типу — у 4 (10,8%) обследованных, нефроптоз двухсторонний I-II ст. — у 2 (5,4%), поликистоз почек — у 1 (2,7%) ребенка.

Углубленное изучение почечных функций у больных ХВПНобд проводилось в компенсированной стадии нарушения функций почек, то есть при отсутствии снижения скорости клубочковой фильтрации. При этом обнаружены нарушения функций всех отделов канальцев: проксимального — в виде снижения реабсорбции натрия, что на фоне повышенного клиренса вело к потере натрия с мочой ($p < 0,001$); увеличение абсолютной и фракционной экскреции калия — у 13 (35,1%) больных; экскреция кальция была повышена у 11 (29,7%) детей данной группы на фоне снижения его реабсорбции в канальцах. В группе детей с ХВПНобд суточная экскреция ($p < 0,05$) и клиренс ($p < 0,05$) цинка были достоверно выше по сравнению с контролем, у 20 (54,1%) больных отмечено снижение реабсорбции цинка в канальцах. Увеличение абсолютной и фракционной экскреции фосфатов наблюдалось у 11 (29,7%) детей данной группы. Имелась достоверно более высокая по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) абсолютная экскреция аминокислот с мочой (табл. 1). У 18,9% больных ХВПНобд выявлено снижение ацидо- и аммиониогенеза. Снижение функции осмотического концентрирования мочи наблюдалось у 8 (21,6%) больных. Почти у половины обследованных — 18 (48,6%) — отмечалась никтурия по пробе Зимницкого.

Таким образом, для детей с ХВПНобд были характерны особенности нарушения функций почек, свойственные дизметаболическому и обструктивному пиелонефриту. В проксимальных канальцах отмечалось снижение реабсорбции цинка, кальция, фосфатов, натрия, калия, аминокислот. Нарушение функции петли Генле и дистального отдела нефрона проявлялось снижением концентрационной способности почек, никтурией, снижением ацидо- и аммиониогенеза.

У 7 больных с хроническим пиелонефритом дизметаболического типа, у 9 — с хроническим пиелонефритом обструктивного типа, у 5 — с хроническим пиелонефритом обструктивно-дизметаболического типа для противорецидивной терапии использовался антибактериальный препарат нитрофуранового ряда фурамаг — из расчета 5-7 мг/кг/сут 10 дней, затем 1/3 суточной дозировки один раз на ночь на протяжении месяца.

Фурамаг является новой пероральной формой эффективного антибактериального препарата нитрофуранового ряда — растворимого фурагина. Фурамаг состоит из действующего вещества — фуразидина калиевой соли и карбоната магния в соотношении 1:1. Благодаря карбонату магния фуразидина калиевая соль под действием соляной кислоты желудка не превращается в плохо растворимый фурагин, что обеспечивает лучшее ее всасывание в кишечнике и большую биодоступность и концентрацию в моче по сравнению с фурагином. Фурамаг малотоксичен, редко наблюдаются характерные для других нитрофуранов диспепсические расстройства.

Этиологический спектр возбудителей был представлен *E. Coli* — у 10 (47,6%), *Enterococcus faecalis* — у 4 (19%), *Klebsiella* — у 3 (14,3%) больных и по одному (4,76%) случаю об-

наружен высеив остальных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter agglomerans*, *Pseudomonas aeruginosa*.

У 20 (95,2%) пациентов с хроническим пиелонефритом на фоне приема фурамага сохранялась клиничко-лабораторная ремиссия. У 19 детей после курса фурамага при бактериологическом исследовании мочи микрофлоры не выделено, в одном случае обнаружена *E. Coli* в низком титре со среды обогащения. Лишь в одном случае наблюдался рецидив пиелонефрита на третьей неделе приема фурамага, что было обусловлено сменной возбудителя (до лечения был получен высеив *Enterococcus faecalis* в титре 10^3 , в момент активации пиелонефрита в моче обнаружен *Proteus* со среды обогащения, нечувствительный *in vitro* к фуразидину).

Кроме того, было проведено исследование эффективности фурамага у 15 детей с инфекцией нижних мочевых путей в качестве стартовой терапии в дозе 5-7 мг/кг/сут в три приема на протяжении 10 дней. Микробный спектр в этой группе детей отличался от группы детей с хроническим пиелонефритом. У детей с инфекцией нижних мочевых путей чаще высеивались *E. Coli* — у 8 (53%), *Staphylococcus epidermidis* — у 2 (13%), *Staphylococcus aureus* — у 2 (13%), *Enterococcus faecalis* — у 2 (13%) больных, в одном случае (6,67%) обнаружен *Proteus mirabilis*.

В группе детей с инфекцией нижних мочевых путей на фоне лечения фурамагом отмечалось уменьшение дизурических расстройств, снижение выраженности лейкоцитурии на пятый день, полная нормализация анализов мочи и отсутствие бактериурии на десятый день лечения у большинства (13 — 87%) больных. В одном случае клинического эффекта на фоне лечения не наблюдалось, несмотря на то, что получена чувствительность выделенной *Proteus mirabilis in vitro* к фуразидину. В другом случае наблюдалось частичное улучшение в виде уменьшения выраженности лейкоцитурии, при бактериологическом исследовании мочи выявлено снижение титра высеиваемой микрофлоры до и после лечения фурамагом (*E. Coli* 10^6 — до лечения, *E. Coli* 10^3 — после лечения).

На фоне приема фурамага побочных эффектов не было зарегистрировано ни в одном случае, что доказывает малую токсичность препарата.

Заключение

Установлены особенности нарушения парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите с обструкцией и дизметаболическими нарушениями у детей. В группе детей с ХВПНд наряду с выраженными нарушениями функционирования проксимального отдела нефрона в виде снижения реабсорбции цинка, кальция, натрия, калия, выявлены нарушения функций петли Генле и дистальных канальцев, которые проявлялись снижением концентрационной способности почек и ацидо- и аммиониогенеза. В группе детей с ХВПНобд выявлено нарушение функционирования всех отделов канальцевой части нефрона. В проксимальных канальцах обнаружено снижение реабсорбции фосфатов, аминокислот, натрия, калия. В отличие от ХВПНд не отмечалось увеличения абсолютной и фракционной экскреции кальция и цинка. Полученные результаты являются логичными, так как цинк считается активатором кристаллизации солей кальция. Установлено, что у больных ХВПНобд по сравнению с ХВПНд в 2 раза чаще наблюдалось нарушение ацидо- и аммиониогенеза (40,7 и 17,4%) и снижение концентрационной способности почек (33,3 и 17,4%). Для детей с ХВПНобд были характерны нарушения функций почек, свойственные дизметаболическому и обструктивному пиелонефриту.

Проведенное исследование показало клиническую эффективность фурамага в комплексном лечении хронического пиелонефрита и в качестве стартового препарата при инфекции



Таблица 1.

Показатели парциальных функций почек и метаболических процессов у детей с ХВПН диметаболического, обструктивного и обструктивно-диметаболического типов (M ± m)

Показатели	ХВПНоб (n = 27)	ХВПНд (n = 23)	ХВПНобд (n = 37)	Контроль (n = 27)
Креатинин крови, мкмоль/л	48,1 ± 1,13	49,5 ± 1,01	50,26 ± 0,97*	46,7 ± 0,98
Креатинин мочи, ммоль/сут	5,39 ± 0,38	7,1 ± 0,61	6,77 ± 0,57	5,15 ± 0,29
Суточный диурез, мл	1097,4±85,08	1207,8±82,75*	1248,3±101,33*	976,69 ± 67,7
СКФ, мл/мин	109,6 ± 3,05	139,5 ± 6,05	122,6 ± 4,2	103,6 ± 3,56
Канальцев реабсорбция, %	99,3 ± 0,07	99,3 ± 0,06	99,3 ± 0,06	99,1 ± 0,04
Са крови, ммоль/л	2,39 ± 0,02	2,37 ± 0,03	2,37 ± 0,02	2,35 ± 0,02
Са мочи, ммоль/сут	1,04 ± 0,11	1,59 ± 0,25*	1,36 ± 0,16*	0,88 ± 0,1
Клиренс Са, мл/мин x 1,73 м2	0,4 ± 0,04	0,6 ± 0,11*	0,54 ± 0,05**	0,34 ± 0,03
Экскретируемая фракция Са, %	0,36 ± 0,04	0,46 ± 0,07*	0,46 ± 0,04*	0,33 ± 0,03
Р крови, ммоль/л	1,29 ± 0,04	1,36 ± 0,04	1,23 ± 0,03	1,3 ± 0,03
Р мочи, ммоль/сут	15,43 ± 1,16*	15,95 ± 3,01*	18,1 ± 1,14**	8,57 ± 0,72
Клиренс Р, мл/мин x1,73м2	10,8 ± 1,37***	10,6 ± 2,41*	13,2 ± 0,59***	6,37 ± 0,44
Экскретируемая фракция Р, %	9,85 ± 1,23**	7,6 ± 1,52	10,8 ± 0,59*	6,14 ± 0,44
К плазмы, ммоль/л	4,01 ± 0,13	3,9 ± 0,18	3,9 ± 0,15	4,3 ± 0,13
К мочи, ммоль/сут	51,0 ± 3,43*	62,79 ± 8,36**	59,8 ± 5,24**	36,0 ± 1,59
Клиренс К, мл/мин x 1,73 м2	11,4 ± 0,87***	14,5 ± 3,49**	14,1 ± 1,18***	6,85 ± 0,56
Экскретируемая фракция К, %	10,4 ± 0,78**	10,4 ± 1,61*	11,5 ± 0,97***	6,7 ± 0,53
Na плазмы, ммоль/л	148,1 ± 2,73	136,9 ± 2,76*	147,4 ± 4,55	155,4 ± 6,61
Na мочи, ммоль/сут	352,8 ± 60,31***	424,0 ± 141,4*	425,2 ± 55,84***	166,3 ± 20,9
Клиренс Na, мл/мин x1,73м2	2,16 ± 0,29*	2,8 ± 0,63*	2,66 ± 0,33***	0,96 ± 0,11
Экскретируемая фракция Na, %	2,04 ± 0,26*	2,0 ± 0,41*	2,25 ± 0,28***	0,89 ± 0,1
Zn крови, мкмоль/л	11,67 ± 0,92	12,5 ± 0,6	12,66 ± 0,76	12,5 ± 0,3
Zn мочи, мкмоль/сут	6,1 ± 0,84	12,7 ± 3,3*	8,2 ± 1,14*	4,5 ± 0,45
Клиренс Zn, мл/мин x 1,73м2	0,44 ± 0,05	0,85 ± 0,17**	0,59 ± 0,09**	0,33 ± 0,03
Экскретируемая фракция Zn, %	0,42 ± 0,07	0,66 ± 0,15*	0,48 ± 0,07*	0,33 ± 0,03
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	2,16 ± 0,18	2,8 ± 0,29*	2,42 ± 0,22**	1,7 ± 0,07
Клиренс мочевой к-ты, мл/мин x1,73м2	7,8 ± 0,91	9,4 ± 1,22*	9,04 ± 0,71*	6,82 ± 0,43
Экскретируемая фракция мочевой к-ты, %	7,1 ± 0,66	7,0 ± 0,78	7,73 ± 0,66	6,8 ± 0,44
Щавелевая кислота мочи, мкмоль/сут	137,2 ± 9,2	255,3 ± 27,8***	223,9 ± 19,3***	130,8 ± 8,9
Аминоазот мочи, ммоль/сут	10,0 ± 0,68*	11,9 ± 1,33*	11,5 ± 1,09*	8,76 ± 0,72
Аммиак мочи, ммоль/сут	33,93 ± 2,24	46,67 ± 4,45	43,2 ± 2,9	35,8 ± 2,12
Титр. кислотность мочи, ммоль/сут	37,8 ± 3,54*	50,1 ± 4,76	44,2 ± 6,1	48,25 ± 1,89

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** p<0,001

нижних мочевых путей. Широкий спектр противомикробного действия, малая токсичность препарата и в связи с этим возможность длительного приема позволяют рекомендовать его для проведения противорецидивной терапии хронического пиелонефрита, а также для лечения неосложненной инфекции нижних мочевых путей у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 164-244.
2. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В., Турпитко О.Ю. Хронические болезни почек в детском возрасте // Нефрология и диализ, 2009. — № 4. — С. 315-320.

3. Рябов С.И. Функциональная нефрология / Рябов С.И., Наточин Ю.В. — СПб: Лань, 1997. — С. 122-277.

4. Сафина А.И. Бактериальные и вирусные инфекции в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей. — Казань: Слово, 2010. — 175 с.

5. Mar R. Chronic kidney disease in children: state of art // *Pediatr Nephrol.* — 2007. — V. 22. — P. 1687-1688.

6. Marks S., Gordon I., Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time in reduce investigation // *Pediatr Nephrol.* — 2008. — V. 23. — P. 9-17.

7. Bradly A., Chadha W., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective // *Pediatr Nephrol.* — 2007. — 13:288-291.

8. Rees L., Webb N. J.A., Brogan P.A. *Pediatric Nephrology.* — OUP, 2007. — Ch. 24 — P. 393-441.