

В практику педиатра

А.А. Вялкова¹, В.А. Гриценко², Е.И. Данилова¹, О.А. Седашкина¹

¹ Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава

² Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН

Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей

Контактная информация:

Вялкова Альбина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсами пропедевтики детских болезней и здорового ребенка Оренбургской государственной медицинской академии, научный руководитель регионального детского нефрологического центра

Адрес: 460068, Оренбург, ул. Советская, д. 6, тел.: 8 (353) 257-22-64, e-mail: Shehovcova72@mail.ru

Статья поступила: 22.01.2009 г., принята к печати: 09.03.2009 г.

94

В данной статье освещается часто встречающаяся в детском возрасте патология органов мочевой системы у детей — пиелонефрит. Представлены новые данные о наиболее частых возбудителях болезни, а также факторах, способствующих развитию и хронизации воспалительного процесса. Наряду с этиологией и патогенезом подробно представлены вопросы диагностики и принципы лечения и профилактики. Авторы делятся с коллегами собственным опытом ведения детей с данной патологией.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, пиелонефрит, этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение, дети.

Пиелонефрит — одна из наиболее распространенных болезней детского возраста, до настоящего времени остающаяся серьезной медико-социальной проблемой [1, 2]. Пиелонефрит (ренальная инфекция) — это неспецифическое микробно-воспалительное заболевание с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы почек [3–5]. Пиелонефрит — стадийный патологический процесс, характеризующийся тубулоинтерстициальным воспалением с периодическими атаками бактериальной инфекции [6].

В этиологии и патогенезе пиелонефрита инфекционный фактор рассматривается как непосредственная причина болезни [7].

Доказано, что повышенная восприимчивость к различным инфекционным агентам, склонность инфекции мочевых путей (ИМП) к рецидивирующему течению и хронизации связаны со способностью патогенных и потенциально-патогенных микроорганизмов успешно противостоять действию эффекторных звеньев гуморального и клеточного иммунитета макроорганизма, что позволяет им не только преодо-

А.А. Vialkova¹, V.A. Gritsenko², Ye.I. Danilova¹, O.A. Sedashkina¹

¹ Orenburg State Medical Academy, Federal Agency for Public Health and Social Development

² Cellular and Intracellular Symbiosis Institute, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Justification of clinical and microbiological approaches to pyelonephritis recurrence treatment and prevention in children

In the article, the authors highlight a frequent infant's pathology of urinary system — pyelonephritis. They provided new data on the most frequent causative agents of the illness, as well as on the factors, contributing to the development and chronization of the inflammatory process. The researchers give a detailed description of the diagnostics issues, treatment and prevention principles along with etiology and pathogenesis. The authors share their own experience in the given pathology therapy with the colleagues.

Key words: urinary system infection, pyelonephritis, etiology, pathogenesis, diagnostics, clinical course, treatment, children.

левать барьеры его иммунобиологической защиты и колонизировать различные органы и ткани, но и длительно персистировать в них [8]. Комплекс свойств инфекционных агентов, реализующий их «иммунорезистентность» и персистирование в организме хозяина, является составным компонентом патогенного потенциала возбудителей пиелонефрита: антилизоцимной, антикомплементарной, антиинтерцидной активности и других свойств микроба.

Ключевым лабораторным признаком инфицированности уротракта является бактериурия. При обследовании больного пиелонефритом проводится микробиологическое исследование мочи с определением вида возбудителя, вирулентности и персистентных свойств урофлоры.

При оценке таксономической структуры возбудителей данной патологии у детей нами установлено, что в спектре бактериальных уропатогенов доминирующее положение (до 80–90%) занимают микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (эшерихии, клебсиеллы, протеи и другие) с явным лидерством *E. coli*. Второе место принадлежит грампозитивной кокковой флоре (около 10–20%), представленной в основном бактериями родов *Enterococcus* и *Staphylococcus*. Третья позиция отводится группе, объединяющей относительно редко встречающиеся микроорганизмы, в том числе неферментирующие грамотрицательные палочки (например, *Pseudomonas aeruginosa*), неспорообразующие анаэробы (в частности, из рода *Bacteroides*) и другие [9]. Существенное значение в формировании ренальной инфекции отводится паразитированию в почках и мочевых путях грибов рода *Candida* (чаще всего — *C. albicans*). Установлена роль персистирования вирусов, хламидий, микоплазм и L-форм бактерий, способствующих пролонгации тубулоинтерстициального воспаления.

Нами доказано, что наиболее часто истинным этиологическим агентом при ИМС является *E. coli*, высеваемость которой из мочи колеблется от 60 до 87,3%.

Представители семейства аэробных неферментирующих грамотрицательных палочек чаще всего высеваются у детей с хроническим рецидивирующим обструктивным пиелонефритом в возрасте 1–5 лет.

Установлено, что приоритетным источником возбудителей пиелонефрита является кишечный микробиоценоз, а ведущим механизмом инфицирования почек служит лимфогематогенная миграция микроорганизмов, сопряженная с процессом их транслокации из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и кровеносное русло.

Доказана взаимосвязь микробных биоценозов кишечника и уротракта [10]. Почти у всех больных хроническим пиелонефритом регистрируется снижение титра бифидобактерий, повышение содержания гемолитической и лактозонегативной кишечной палочки (лактозоотрицательных энтеробактерий), грибов рода *Candida*, а также обеднение спектра серотипов эшерихий в кишечнике. По антигенной структуре копрокультур с высокой частотой совпадают с уроизолятами того же вида [11].

С целью клинко-микробиологического обоснования использования комплексной терапии (антибактериальных средств в сочетании с пре- и пробиотиками и

Канефроном Н) оценена их клиническая эффективность в терапии и профилактике рецидивов хронического пиелонефрита у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 160 детей с хроническим пиелонефритом, из них 87 (54%) девочек и 73 (46%) мальчика в возрасте от 1 до 15 лет. Для верификации диагноза проведено комплексное обследование детей на базах регионального детского нефроурологического центра, нефрологического детского отделения МГКБ № 6 г. Оренбурга, нефрологического кабинета МДГКБ, лаборатории клеточного симбиоза ИКВС УрО РАН и микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии.

Всем детям проведены специальные микробиологические исследования мочи и фекалий, включающие определение степени бактериурии секторным посевом на кровяной агар и среду Эндо, количественных параметров и видового состава кишечной микрофлоры. Видовую идентификацию выделенной уро- и копрофлоры осуществляли общепринятыми методами. У изолированных штаммов микроорганизмов определяли маркеры персистенции: антилизоцимную активность, антиинтерцидную активность и серорезистентность, а также чувствительность к антимикробным препаратам [12, 13].

Для оценки клинической эффективности применения антибактериальных средств в сочетании с пробиотиками, пребиотиками и Канефроном Н в терапии и профилактике рецидивов пиелонефрита проведено рандомизированное сравнительное исследование с динамическим наблюдением за детьми. Комплексная терапия больных пиелонефритом проводилась по унифицированной программе. В фазу обострения хронического пиелонефрита детям с дисбактериозом кишечника общепринятая терапия дополнялась пре- и пробиотиками: соответственно, Хилак-форте (Ratiopharm GmbH, Германия) и Энтерол — 250 (Лаборатория Биокодекс, Франция) на фоне применения антибиотиков, выбранных с учетом чувствительности микрофлоры к ним. В период ремиссии хронического пиелонефрита детям проводилась традиционная программа профилактики рецидивов без применения антибиотиков (по показаниям — уроантисептики) с назначением Канефрона Н и указанных пре- и пробиотиков. Хилак-форте назначался по 20–40 капель 3 раза в день внутрь с небольшим количеством жидкости (исключая молоко) до или во время еды; Энтерол назначался детям в возрасте до 5 лет по 1/2 капсулы (125 мг) 2 раза в сут, детям старше 5 лет — по 1 капсуле (250 мг) 2 раза в день. Канефрон Н назначался грудным детям по 10 капель 3 раза в день, дошкольникам — 15 капель 3 раза в день, школьникам — 1 драже (25 капель) 3 раза в день; после проведения основного курса терапии — по 10 дней каждого месяца в течение 6 мес в качестве противорецидивной терапии.

У детей с хроническим пиелонефритом на фоне дисбактериоза длительность терапевтических и противорецидивных курсов применения биопрепаратов для пробиотиков составляла 10 дней, для пребиотиков — 3–4 нед. Повторные курсы приема биопрепаратов на-

значались больным, у которых сохранялись нарушения биоценоза кишечника через 1–3 и/или 6 мес после первого курса терапии. Безопасность использования указанных препаратов оценивалась по показателям их переносимости и побочных эффектов. После каждого курса терапии проводилось комплексное контрольное обследование детей. Пациенты наблюдались на протяжении 2–3 лет.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись клиничко-лабораторные показатели: динамика экстрауренальных симптомов, лабораторных признаков активности пиелонефрита, улучшение или восстановление функции почек и нормализация микробиоценоза кишечника. Учитывались стабильность достигнутого клинического эффекта путем определения количества обострений за год, результатов посевов мочи в динамике (через 1–3 и 6–12 мес после лечения), состояния микробиоценоза кишечника и клиничко-лабораторных признаков пиелонефрита.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики и корреляционного анализа (линейная и ранговая корреляция Спирмена); достоверность отличий оценивалась по критерию Стьюдента–Фишера [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования с учетом стадии (обострение и ремиссия) болезни сформированы 2 группы больных хроническим пиелонефритом: I группа включала 89 больных с обострением хронического пиелонефрита; во II-ю группу вошел 71 ребенок с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии.

Результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования свидетельствовали о высокой частоте встречаемости факторов риска (76%) у больных хроническим пиелонефритом:отягощенный генеалогический анамнез по патологии почек (58%), обмена (47%) и органов пищеварения (73%), а также наличие аномалий органов мочевой системы (АОМС), нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, дизметаболической нефропатии — 42%. У 82% матерей наблюдаемых детей с хроническим пиелонефритом имелись осложнения течения беременности и заболевания в период гестации: ОРВИ (23,7%), обострения экстрагенитальных заболеваний, в том числе патологии почек (48,4%), гестационный пиелонефрит (11,1%), анемия (13,7%), кольпит (12,6%), поздний токсикоз (29,5%), угроза прерывания беременности (11,4%).

Основными клиническими особенностями хронического пиелонефрита являлись: сочетание пиелонефрита с нарушениями органов пищеварения — 61% (дуоденогастральный рефлюкс — 36%, гастроэзофагеальный рефлюкс — 15%, склонность к запорам — 35%), болезни сердечно-сосудистой системы — 26%, нейровегетативными нарушениями — 76,7%, с обменными нарушениями — 54%, аллергическими болезнями — 15%, а также ранний (в возрасте 1–3 лет) дебют ренальной инфекции — 63%.

Ведущими клиническими проявлениями манифестации хронического пиелонефрита у детей были синдром интоксикации (72%), мочевого (100%) и дизурический синдромы (13%). У больных пиелонефритом как в фазу

обострения (35,6%), так и в период ремиссии болезни (24,8%) выявлялись метаболические нарушения в виде измененной экскреции кальция, мочевого и щавелевой кислот. У 32% детей с хроническим пиелонефритом отмечались признаки недифференцированного синдрома соединительно-тканной дисплазии.

Анализ состояния микробиоценоза кишечника у больных хроническим пиелонефритом показал, что нарушения выявлялись с одинаковой частотой как при обострении болезни (83,6%), так и в период ее ремиссии (76,7%) ($p > 0,05$). У больных с хроническим пиелонефритом в активную стадию болезни доминировали (68,4%) более глубокие дисбиотические сдвиги кишечной микрофлоры — дисбактериоз кишечника II и III степени, тогда как в стадии ремиссии преобладал дисбактериоз кишечника I степени (46,0%).

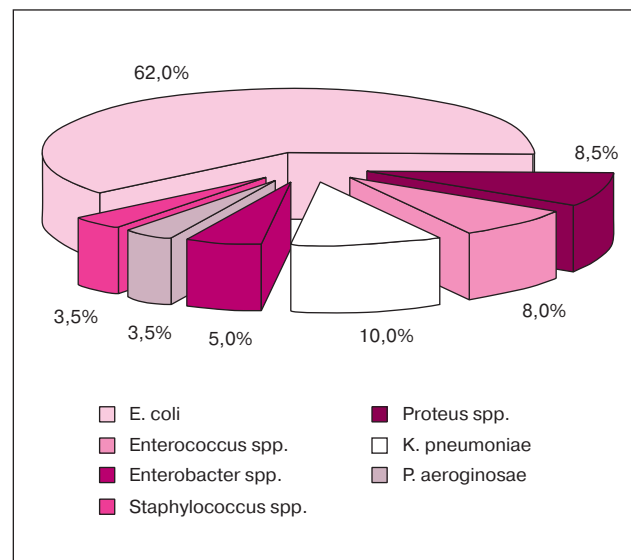
При этом клинические признаки дисбактериоза кишечника (изменение частоты и характера стула, боли в животе) выявлялись у значительной части (58,4%) больных хроническим пиелонефритом и в 1,3 раза чаще отмечались у больных с выраженными нарушениями (II–III степени) кишечной микрофлоры.

При анализе урофлоры у больных хроническим пиелонефритом установлена ее таксономическая структура, определены персистентные свойства и резистентность к антибактериальным препаратам. Установлено, что у 67% больных хроническим пиелонефритом изолируется моновиовая урофлора, а ассоциации микроорганизмов выделяются преимущественно у детей с часто рецидивирующим пиелонефритом, главным образом, в виде сочетаний энтеробактерий с кокковой флорой (23%).

В структуре возбудителей хронического пиелонефрита преобладали микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae* (80,6%), преимущественно *E. coli*, доля которой составила 62%; удельный вес других уропатогенов был значительно ниже (рис. 1).

При изучении персистентных свойств доминирующей урофлоры — энтеробактерий установлено, что выде-

Рис. 1. Видовая структура урофлоры при хроническом пиелонефрите у детей



ленные из мочи штаммы микроорганизмов характеризовались высокими уровнями серорезистентности, антилизоцимной и антиинтерцидной активности, отражающими их выраженный персистентный потенциал, сообщающий микроорганизмам уропатогенность [11]. Кроме того, среди изученных уроштаммов микроорганизмов широко распространена устойчивость к антибактериальным препаратам, используемым в терапевтической практике, особенно — из группы пенициллинов, нитрофуранов и ко-тримоксазолу. Эшерихии проявляли резистентность к ампициллину (51,5%), амоксициллину (61,5%), триметаприму (46%) и ко-тримоксазолу (85,5%); клебсиеллы были в 100% случаев устойчивы к карбенициллину, ампициллину и амоксициллину, а также ко-тримоксазолу (80%), триметаприму (56%), нитрофурантоину (40%); протеи проявляли низкую чувствительность к ко-тримоксазолу (резистентность 85%), ампициллину и амоксициллину (74%), фурагину (100%), нитрофурантоину (38%), в 100% к амоксициллину / клавуланату, ампициллину / сульбактам, цефамандолу; псевдомонады обладали 100% выраженной резистентностью к ампициллину, цефамандолу, цефиксиму, ванкомицину и нитрофурантоину. Эти данные были использованы при составлении регионального регистра антибиотикорезистентности возбудителей хронического пиелонефрита у детей.

Нами проведен сравнительный анализ биологических характеристик уро- и копроштаммов энтеробактерий у больных хроническим пиелонефритом, который в 62–80% случаев позволил установить тождественность микроорганизмов по видовым, персистентным характеристикам, по спектрам антибиотикорезистентности, что свидетельствовало о тесной связи уро- и копрофлоры.

Полученные результаты свидетельствуют о роли дисбактериоза кишечника как фактора риска, повышающего вероятность рецидивирующего течения пиелонефрита.

Широкая распространенность среди уро- и копрофлоры антибиотикорезистентных изолятов затрудняет эмпирический выбор препаратов для успешного лечения пиелонефрита. В этой связи одним из перспективных подходов к повышению эффективности комплексной терапии и профилактики рецидивов хронического пиелонефрита у детей может служить нормализация дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза путем использования биопрепаратов — пре- и пробиотиков в различные фазы болезни, а также применения для длительной противорецидивной терапии натуральных лекарственных препаратов комплексного действия (Канефрон Н).

При сравнении эффективности терапии больных хроническим пиелонефритом с нарушениями микробиоценоза кишечника установлено положительное влияние применения биопрепаратов в сочетании с Канефроном Н на динамику клинических симптомов в первые 7–10 дней от начала терапии у 62% больных по сравнению с 20% детей с пиелонефритом, не получавших эту терапию ($p < 0,05$).

Контрольное обследование больных хроническим пиелонефритом с оценкой состояния микробиоценоза кишечника через 1 мес после лечения показало, что у

phytoneering

Целебная сила растений

Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01-2006, 014244/02-2006

**Растительный лекарственный препарат
для терапии и профилактики
воспалительных заболеваний
почек и мочевых путей
для взрослых и детей любого возраста**

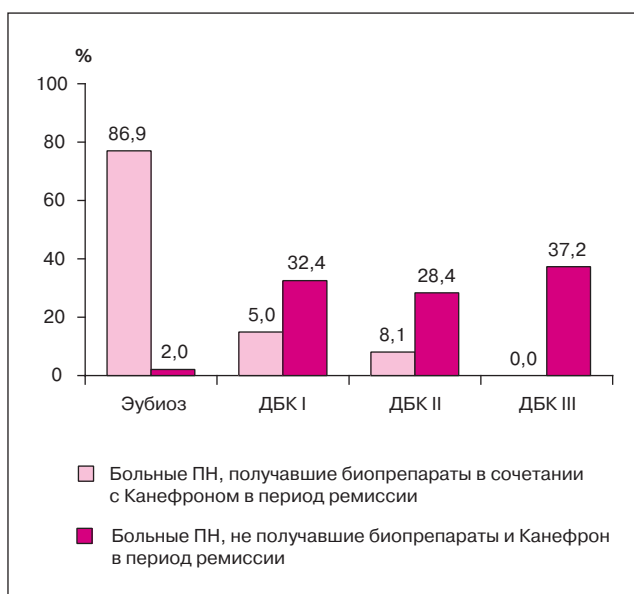
- Нормализует проницаемость капилляров почек
- Снижает кристаллургию
- Уменьшает количество рецидивов заболевания
- Повышает эффективность антибиотикотерапии
- Хорошо переносится



BIONORICA®
The phytoneering company



Рис. 2. Характеристика состояния кишечной микрофлоры в период ремиссии пиелонефрита у детей



Примечание.

ДБК — дисбактериоз I, II, III степени; ПН — пиелонефрит.

98

88,2% детей, получавших пре- и пробиотики в сочетании с Канефроном Н, наблюдалась стойкая положительная динамика микробиологических показателей, в то время как у больных пиелонефритом, не получавших

биопрепараты и Канефрон Н, достоверно чаще выявлялись изменения параметров кишечной микрофлоры и рецидивы болезни (рис. 2).

Для оценки профилактической эффективности пре- и пробиотиков в сочетании с Канефроном Н назначались больным в период ремиссии пиелонефрита на фоне проводимой традиционной противорецидивной терапии. Результаты проспективного наблюдения свидетельствовали, что у 33,3% детей, получавших в период ремиссии пиелонефрита только противорецидивную терапию, отмечались рецидивы пиелонефрита в течение первых 3 мес после курса терапии и в 76,7% случаев — в течение 1 года. А у больных, получавших вышеуказанную комплексную терапию, рецидивы пиелонефрита регистрировались в 3 раза реже и отмечались лишь у 8,0% больных в первые 3 мес и у 20,3% больных в течение первого года наблюдения ($p < 0,05$).

Таким образом, применение пре- и пробиотиков в сочетании с Канефроном Н у больных хроническим пиелонефритом повышает клиническую эффективность традиционных лечебно-профилактических мероприятий, что проявляется нормализацией лабораторных показателей, микробиологических параметров кишечной микрофлоры, положительной динамикой клинических проявлений, сокращением сроков манифестации болезни и удлинением ремиссии пиелонефрита и является основанием для включения пре- и пробиотиков как в схему комплексной терапии при обострении пиелонефрита, так и в программу противорецидивной профилактики при ремиссии данной патологии, сочетающейся с дисбиотическими нарушениями кишечного микробиоценоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Игнатова М.С., Игнатов С.И. Диагностика соматических заболеваний у детей // Педиатрический семинар 1. — М., 1994. — 224 с.
- Вялкова А.А., Перепелкина Н.Ю., Архиреева В.А. Специализированная медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы. — М., 2003. — 167 с.
- Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста // Руководство для врачей. — С-Пб., 1997. — 718 с.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. и др. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. — М., 2000. — С. 48.
- Папаян А.В., Эрман М.В., Аничкова И.В. и др. Инфекция органов мочевой системы у детей. Роль органической и функциональной обструкции. Лекция. — С-Пб., 2001. — 39 с.
- Вялкова А.А. Роль факторов предрасположения в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1989. — 45 с.
- Хрущева Н.А., Сафронова Л.Е., Синявская О.А. и др. Клинико-патогенетические аспекты сочетанной гастроэнтерологической и нефрологической патологии у детей. Материалы VII конгресса педиатров России. — М., 2002. — С. 317–318.
- Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. — М., 1999. — 366 с.
- Вострикова М.В. Клинико-микробиологические критерии диагностики инфекции мочевой системы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 2006. — 22 с.
- Сенцова Т.Б. Иммуномикробиологические критерии хронизации пиелонефрита // Педиатрия. — 1997. — № 2. — С. 64–66.
- Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 6. — С. 18–24.
- Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я. Бактерионосительство (медико-экологический аспект). — Екатеринбург, 1996. — 203 с.
- Навашин С.М., Фомина И.П. Справочник по антибиотикам. 4-е изд., М.: Медицина, 1982. — 495 с.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1990. — 352 с.