

М.В. Нежданова<sup>1</sup>, Е.В. Волгаева<sup>2</sup>, О.В. Гальчина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница № 2, Саранск

## Результаты применения оригинального растительного лекарственного препарата в комплексной терапии пиелонефрита у детей

### Контактная информация:

Нежданова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Адрес: 430000, Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15, тел.: (8342) 35-21-49, e-mail: nezdanovam@mail.ru

Статья поступила: 04.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

*В статье рассмотрены вопросы терапии одного из самых распространенных заболеваний у детей — пиелонефрита. Показано, что применение в активную фазу заболевания растительного лекарственного препарата Канефрон Н одновременно с антибиотиком позволяет ускорить сроки нормализации таких показателей мочи, как лейкоцитурия, уровень белка и малонового диальдегида, а также уровня интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  в крови.*

**Ключевые слова:** дети, пиелонефрит, лечение.

113

Лечение пиелонефрита у детей остается актуальной задачей. Для достижения ремиссии заболевания часто требуется длительная антибактериальная терапия. Однако она оказывает и негативное влияние на состояние отдельных органов и систем, в том числе на почечную ткань. По некоторым данным, ремиссии удается достичь почти у 80% больных [1], но на фоне длительного применения (в течение 4 нед) антибактериальных препаратов ремиссия в течение года сохраняется менее чем у половины детей с пиелонефритом [2]. Это обуславливает необходимость поиска средств, обеспечивающих достижение ремиссии заболевания у большего числа детей и в более ранние сроки, и тем самым сокращающих продолжительность приема антибактериальных препаратов. В этом отношении перспективным

представляется применение лекарственных средств, влияющих на основные звенья патогенеза пиелонефрита, в том числе и препаратов, увеличивающих толерантность клеточных мембран к адгезии микроорганизмов. Современные методы лечения пиелонефрита включают большое число препаратов патогенетического действия, в числе которых метаболиты и мембраностабилизаторы с антиоксидантным эффектом [3]. Использование антиоксидантов одновременно с уросептиками позволяет достичь положительного клинико-лабораторного эффекта к 10 сут от начала лечения у 72% больных с первичным и у 66% — с вторичным пиелонефритом. Вместе с тем на фоне монотерапии уросептиками аналогичный эффект удается достигнуть лишь в 57 и 50% случаев, соответственно [4]. С целью повышения эффективности

M.V. Nezhdanova<sup>1</sup>, Ye.V. Volgayeva<sup>2</sup>, O.V. Galchina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.P. Ogaryov Mordovian State University, Saransk

<sup>2</sup> Children's Republican Clinical Hospital № 2, Saransk

## Results of original herbal medicinal product use in combination therapy of pyelonephritis in children

*The article considers pyelonephritis therapy in children. Authors have demonstrated in a controlled clinical study that combination therapy of antibiotic and herbal medicinal product Canephron N promoted normalization of leukocyte count, protein and malonic dialdehyde urine levels as well as interleukine 8 and tumor necrotizing factor  $\alpha$  serum concentrations.*

**Key words:** children, pyelonephritis, treatment.



лечения пиелонефрита у детей предлагается использование растительных лекарственных препаратов, оказывающих диуретическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата Канефрон Н в комплексной терапии пиелонефрита у детей.

Исследование было проспективным, выполнено на базе нефрологического отделения ДРКБ № 2 (г. Саранск). В исследование включали детей с пиелонефритом в активной фазе заболевания. Длительность анамнеза болезни не превышала 8 лет. В ряде случаев пиелонефрит был диагностирован впервые. В исследовании не участвовали дети с инфекцией нижних мочевых путей, в том числе с циститом, подтвержденным эндоскопически.

Диагноз пиелонефрита основывался на совокупности клинических проявлений (повышение температуры тела, болевой синдром, синдром дизурических расстройств); данных лабораторного обследования (наличие мочевого синдрома — лейкоцитурии, бактериурии и протеинурии; изменений в крови — повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка, лейкоцитоз); состояния функций почек (нарушение концентрационной, фильтрационной функций, по смешанному типу); результатов инструментальных методов обследования (изменения на экскреторных урограммах, микционных цистограммах, данных УЗИ почек). Наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса устанавливали с помощью микционной цистографии, нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря — по результатам ритма спонтанных мочеиспусканий.

Микроальбуминурия (МАУ) — один из ранних маркеров повреждения почечной паренхимы различной этиологии [6]. В настоящем исследовании МАУ определяли полуколичественным методом с использованием тест-полосок Micral-Test (Roche). С учетом степени окрашивания полоски выделяли небольшую (20 мг/л), умеренную (50 мг/л) и выраженную ( $\geq 100$  мг/л) МАУ. Анализ мочи на МАУ производили до начала терапии, на 5 и 10 сут лечения. Динамика теста считалась положительной при снижении выраженности или полном исчезновении МАУ в повторных исследованиях.

Об активации системы перекисного окисления липидов при пиелонефрите можно судить по уровню малонового диальдегида (МДА) в моче [7]. Содержание МДА определяли по методу Ю.А. Владимирова и А.И. Арчакова [8]. К 0,2 мл мочи добавляли 0,8 мл дистиллированной воды и 1 мл 0,6% раствора 2-тиобарбитуровой кислоты в ледяной уксусной кислоте. Пробирку помещали в водяную баню на 40 мин при 100°C. Затем пробирку охлаждали в холодной воде. К исследуемому образцу добавляли 1 мл 5Н раствора NaOH и 2 мл изопропанола. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и центрифугировали при 8 тыс. об/мин в течение 30 мин. Супернатант фотометрировали при длине волны 535 и 580 нм на спектрофотометре «СФ-46» (Россия) в сравнении с контрольными образцами, содержащим только дистиллированную воду. Активность МДА оценивали до лечения и на 10 сут от начала терапии.

Воспалительный процесс в почках часто сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и интерлейкина (ИЛ) 8 [9]. Их уровень в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного

анализа с использованием коммерческих тест-систем для ИЛ 8 (ООО «Цитокин») и ФНО  $\alpha$  («Вектор-БЕСТ») до лечения и на 10 сут от начала терапии. Согласно рекомендации производителей набора реактивов, нормальным следует считать уровень ИЛ 8  $< 30$  пг/мл, ФНО  $\alpha$  —  $< 5,9$  пг/мл.

Об эффективности терапии судили по срокам нормализации мочи — достижения уровня лейкоцитов в анализе мочи по Нечипоренко  $\leq 2000$  в 1 мл.

Канефрон Н (Бионорика, Германия) — растительный лекарственный препарат, в составе которого — листья розмарина, корень любистока и трава золототысячника. Препарат назначали в дополнение к базисной терапии цефалоспорином III поколения (цефотаксим в суточной дозе 75 мг/кг внутримышечно в 2 введения в течение 10 дней). Комбинацию препаратов в течение всего срока госпитализации (от 15 до 18 дней) получал 21 ребенок. Контрольную группу составили 22 ребенка, получавшие только цефотаксим (в той же дозировке, также в течение 10 дней).

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Для установления связи между признаками проводили корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции  $\tau$  Кендалла. Статистически значимой корреляция считалась при  $p < 0,05$ . Для оценки различий между группами использован  $t$ -критерий Стьюдента; различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

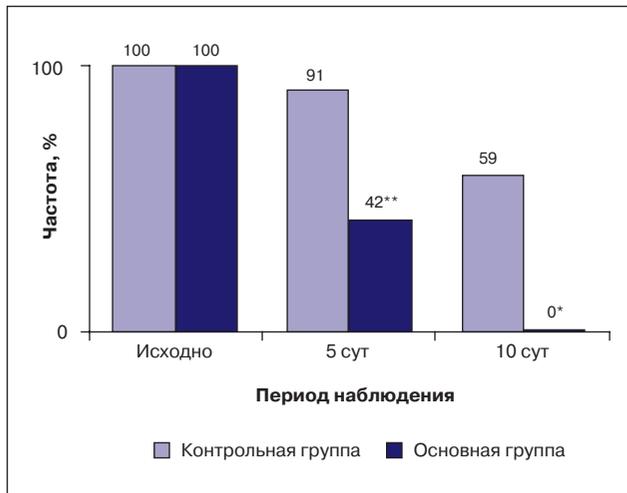
В исследование были включены 43 пациента с пиелонефритом в возрасте от 1 до 16 лет (средний возраст — 7,7 лет); мальчиков было 5, девочек — 38. Детей с острым пиелонефритом было 16 (37%), с хроническим — 27 (63%). Пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса I–III степени выявлен у 35% детей, у 63% была обнаружена гипероксалурия, у 40% — нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. У 51% детей имелись различные сочетания указанных выше патологических состояний.

До начала лечения у всех обследованных тест на МАУ был положительным, причем ее уровень был  $\geq 50$  мг/л. Частота выявления МАУ различной степени выраженности в сравниваемых группах не различалась: умеренная МАУ выявлялась у 67% детей основной группы и 64% — контрольной, выраженная — у 33 и 36%, соответственно ( $p > 0,05$ ). Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между степенью МАУ и возрастом больного ( $\tau = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ). В группе детей с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса частота выраженной МАУ составила 37%, среди детей с гипероксалурией (превышение возрастной нормы в 2 и более раза) — 32%, с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря — 32%. В группе детей с сочетанием указанных состояний частота обнаружения выраженной МАУ составила 34%. Вместе с тем было отмечено, что частота выраженной МАУ увеличивалась с нарастанием степени лейкоцитурии. Так, при небольшой лейкоцитурии выраженная МАУ определялась у 16% детей, при умеренной — у 30%, при выраженной — у 43% (по сравнению с показателем у детей с небольшой степенью лейкоцитурии  $p < 0,10$ ). Средняя степень лейкоцитурии в анализе мочи по Нечипоренко у детей с выраженной МАУ была выше, чем у больных с умеренной МАУ ( $114,2 \pm 31,6$  и  $29,7 \pm 6,5$  тыс. клеток в 1 мл;  $p < 0,001$ ).





Рис. Частота МАУ у детей с пиелонефритом на фоне лечения



Примечание.

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с показателем в контрольной группе.

На 5 сут от начала терапии положительная динамика теста на МАУ определялась у 100% детей основной группы и у 55% — контрольной ( $p < 0,05$ ). При этом полное исчезновение МАУ определялось почти у 60% детей, получавших в дополнение к антибиотикотерапии растительный препарат, и только у каждого 10-го ребенка в контрольной группе ( $p < 0,01$ ) (см. рис.). К 10 сут тест на МАУ был отрицательным у 100 и 41% детей основной и контрольной группы, соответственно.

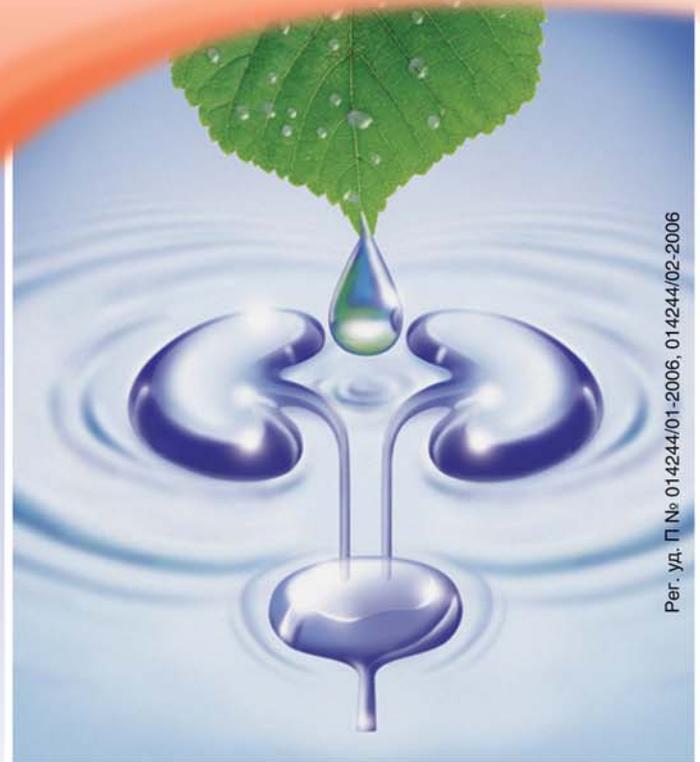
Учитывая, что изучаемый препарат снижает выраженность кристаллурии [3], была проанализирована динамика результатов теста на МАУ на фоне лечения в зависимости от наличия кристаллурии. На этом этапе из исследования были исключены дети, у которых к 10 сут от начала терапии не была достигнута санация мочи (по данным пробы по Нечипоренко), так как в этом случае сохраняющаяся МАУ свидетельствует о воспалительном процессе в почках. Исследование показало, что в группе детей, получавших растительный лекарственный препарат, к 10 сут от начала терапии МАУ исчезла в 100% случаев как в подгруппе больных с кристаллурией, так и без нее. В группе детей, получавших только цефотаксим, у больных с гипероксалурией МАУ сохранялась чаще, чем при ее отсутствии, хотя различия были статистически незначимыми (20 и 0%, соответственно;  $p > 0,05$ ).

Исходно средний уровень МДА мочи в сравниваемых группах не различался ( $19,5 \pm 2,9$  и  $20,6 \pm 2,4$  ммоль/л в контрольной и основной группах, соответственно;  $p > 0,05$ ). Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между уровнем МДА мочи после лечения и возрастом больного ( $\tau = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ). Так, после лечения уровень МДА мочи у детей раннего возраста составил —  $12,3 \pm 1,4$  ммоль/л, дошкольного возраста —  $11,4 \pm 1,0$  ммоль/л, школьного —  $12,9 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). В основной группе на 10 сут лечения средний уровень МДА оказался ниже, чем в контрольной (9,9 и 15,1 ммоль/л, соответственно;  $p < 0,01$ ), что было связано с большим снижением уровня МДА мочи на фоне добавления к лечению растительного

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**

- Повышает эффективность антибиотикотерапии
- Уменьшает количество рецидивов заболевания
- Нормализует уродинамику
- Способствует ликвидации микробно-воспалительного процесса
- Хорошо переносится



**BIONORICA®**  
The phytoneering company





**Таблица 1.** Сроки нормализации показателей мочи у детей в сравниваемых группах\*

Группа	Сроки нормализации мочи, дни	Частота достижения нормализации мочи, %	
		на 5 сут	на 10 сут
Контрольная	12,6 ± 1,2	9	41
Основная	6,0 ± 0,5*	27**	100**

*Примечание.*

\* Здесь и в табл. 2: нормализация определялась при достижении уровня лейкоцитов в анализе мочи по Нечипоренко ≤ 2000 в 1 мл; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе.

**Таблица 2.** Сроки нормализации мочи у детей в сравниваемых группах в зависимости от наличия гипероксалурии

Группа детей	Сроки нормализации мочи, дни	
	с гипероксалурией	без гипероксалурии
Контрольная	15,3 ± 2,9	10,5 ± 2,7
Основная	6,4 ± 1,7*	5,7 ± 1,7*

*Примечание.*

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе.

лекарственного препарата (на 43,6 и 7,3% от исходного уровня, соответственно;  $p < 0,01$ ).

До начала терапии уровень ИЛ 8 в крови был повышен у всех детей (124,5 ± 2,3 пг/мл — в основной и 125,1 ± 3,8 пг/мл — в контрольной группе). На 10 сут лечения в основной группе этот показатель был ниже, чем в контрольной группе (21,7 ± 3,2 и 56,8 ± 10,8 пг/мл, соответственно;  $p < 0,05$ ). Уровень ФНО α в крови до лечения в обеих группах также был повышен (10,4 ± 2,8 пг/мл — в основной и 11,5 ± 3,2 пг/мл — в контрольной группе;

$p > 0,05$ ). На 10 сут терапии в основной группе он снизился до нормы — 1,2 ± 0,3 пг/мл, тогда как в контрольной оставался умеренно повышенным — 3,1 ± 0,6 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Анализ сроков нормализации мочи показал, что в основной группе лейкоцитурия устранялась в среднем к концу 1-й недели лечения, тогда как в контрольной — в более поздние сроки (табл. 1). К 5 сут от начала лечения анализ мочи нормализовался у каждого 4-го ребенка в основной и только у каждого 10-го — в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). К 10-му дню лейкоцитурия исчезла у всех детей основной группы (100%) и лишь у 41% детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Более чем у половины детей контрольной группы (59%) анализ мочи нормализовался после 10 сут от начала терапии, в то время как в основной группе таких детей не было.

При анализе сроков нормализации показателей мочи у детей в зависимости от наличия или отсутствия гипероксалурии было отмечено, что у пациентов обеих групп нормализация на фоне лечения наступала примерно в одни и те же сроки: на 11,8 ± 1,7 день у детей с гипероксалурией и на 10,7 ± 1,6 день — без нее ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Кроме того, следует отметить, что в основной группе сроки нормализации показателей мочи не зависели от наличия гипероксалурии, а в контрольной у обследованных с гипероксалурией нормализация этих показателей наступала позже, чем у детей без гипероксалурии (различия статистически незначимы).

### Заключение

Растительный лекарственный препарат Канефрон Н снижает интенсивность перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует значительное снижение уровня МДА в моче. Использование растительного лекарственного препарата в сочетании с антибиотиком (цефотаксимом) у детей с пиелонефритом позволяет (в отличие от монотерапии антибиотиком) достичь нормализации уровня ИЛ 8 и ФНО α уже к 10 сут терапии, а также добиться более быстрой нормализации анализа мочи и исчезновения МАУ. Указанные наблюдения свидетельствуют о том, что изучаемый препарат позволяет повысить эффективность лечения детей с пиелонефритом и быстрее достичь у них ремиссии заболевания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ситникова В. П., Кунакова Н. Ф., Гридина Л. А., Кондратьева Т. Ф. К вопросу о лечении пиелонефрита у детей // Вопросы охраны материнства и детства. — 1981; 26 (10): 32–35.
2. Балалаева И. Ю. Рациональная антибактериальная терапия в системе реабилитации детей с пиелонефритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 1992. — 22 с.
3. Шантанова Л. Н. Морфофункциональная характеристика поврежденных почек и их фармакотерапия. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — Улан-Уде, 1998.
4. Сазонова Е. В. Дестабилизация клеточных мембран у больных хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях Приполярья. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 1999. — 131 с.
5. Длин В. В., Шатохина О. В., Османов И. М., Юрьева Э. А. Эффективность Канефрона® Н у детей с дизметаболической

- нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2008; 5 (4): 66–69.
6. Agrawal B., Wolf K., Berger A. Effects of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria // J. Human Hypertension. — 1996; 10: 551–555.
7. Тугушева Ф. А., Митрофанова О. В., Куликова А. И. Фосфолипидный спектр и антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек // Нефрология. — 2000; 2: 34–40.
8. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
9. Зоркин С. Н., Пинелис В. Г., Артемьева Е. Н., Абрамов К. С. Противорецидивная терапия инфекции мочевыводящих путей у детей // Consilium medicum (Педиатрия). — 2005; 7 (2): 20–23.