

Состояние парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите у детей и новые возможности противорецидивной терапии

С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова, Д.Р. Мустакимова, С.С. Винокурова

Renal partial functions in children with chronic pyelonephritis and new possibilities of antirecurrent therapy

S.V. Maltsev, T.V. Mikhailova, D.R. Mustakimova, S.S. Vinokurova

Казанская государственная медицинская академия

Приведены результаты изучения состояния парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите с obstructивными, дисметаболическими нарушениями у детей, выявлены особенности нарушения почечных функций в зависимости от формы пиелонефрита. Показана эффективность и безопасность применения антибактериального препарата фурамаг в комплексном лечении хронического пиелонефрита и инфекции нижних мочевых путей у детей.

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

The paper presents the results of a study of renal partial functions in children with chronic pyelonephritis and obstructive and metabolic disorders. The specific features of renal dysfunctions were detected depending on the form of pyelonephritis. The use of antibacterial drug furamag is shown to be safe and effective in the combination treatment of children with chronic pyelonephritis or lower urinary tract infections.

Key words: children, pyelonephritis, renal functions, therapy, furamag.

Заболевания почек у детей характеризуются латентным, торпидным течением и имеют склонность к хронизации и прогрессированию, их исходом нередко является хроническая почечная недостаточность [1–4]. Так, через 10 лет после выявления пиелонефрита нормальные показатели установлены только у 19,2% больных [5]. Клинические и лабораторные признаки хронической почечной недостаточности появляются, когда остаются функционирующими примерно 25% нефронов [4, 6]. Поэтому комплексное изучение парциальных функций почек с определением особенностей 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 этиологиче-

ская структура возбудителей инфекции мочевой системы у детей с развитием устойчивости микробной флоры к ранее широко применяемым химиопрепаратам [6, 7]. Из-за сужения спектра действия эффективных антибактериальных средств возникла определенная сложность в лечении таких больных.

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 болезни. Противорецидивная терапия позволяет контролировать бактериурию, а ее отмена приводит к активации хронического воспаления в почках [7]. Таким образом, проведение противорецидивной терапии хронического пиелонефрита является обоснованным, ее продолжительность и интенсивность зависят от тяжести и характера течения заболевания.

С учетом нарастания резистентности микробной флоры к антибиотикам становится актуальным поиск новых эффективных антибактериальных препаратов, дающих малые побочные эффекты, разрешенных к применению в детской практике. К основным лекарственным средствам, применяемым для профилактики рецидивов инфекции мочевой системы у де-

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 4:72–77

Адрес для корреспонденции: Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Михайлова Татьяна Владимировна — к.м.н., асс. той же кафедры

Винокурова Светлана Семеновна — ст. лаборант той же кафедры

420012 Казань, ул. Волкова, д. 18

Мустакимова Диана Рамилевна — врач-педиатр детского отделения Республиканской клинической больницы № 3

тей, относят производные 5-нитрофурана, препараты налидиксовой кислоты, оксихинолина. Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности препарата фурамаг в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа включала два этапа: 1) оценка парциальных функций почек у детей с различными формами хронического пиелонефрита; 2) изучение эффективности и безопасности препарата фурамаг в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей. Первый этап включал проведение комплексного клинко-лабораторного и инструментального обследования 87 детей — 70 (80,5%) девочек и 17 (19,5%) мальчиков в возрасте от 3 до 16 лет с обострением хронического пиелонефрита, из них у 23 диагностирован хронический пиелонефрит дисметаболического типа, у 27 — хронический пиелонефрит обструктивного типа, у 37 — хронический пиелонефрит обструктивно-дисметаболического типа. У 24% детей продолжительность заболевания была более 3 лет, у 57,5% — более 5 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 дисметаболических 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.

Второй этап исследования заключался в проведении противорецидивной терапии обострения хронического пиелонефрита у 21 пациента в возрасте от 3 до 16 лет антибактериальным препаратом нитрофуранового ряда — фурамагом. Распределение пациентов: 7 больных с хроническим пиелонефритом дисметаболического типа, 9 — хроническим пиелонефритом обструктивного типа, 5 — хроническим пиелонефритом смешанного обструктивно-дисметаболического типа. Средняя продолжительность заболевания составляла $6,2 \pm 3,1$ года. Все пациенты получали фурамаг из расчета 5 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 10 дней, затем $\frac{1}{3}$ суточной возрастной дозировки на ночь на протяжении месяца.

Фурамаг является инновационным высокоэффективным препаратом нитрофуранового ряда. Он включает в себя фуразидина калиевую соль (действующее вещество) и карбонат магния основной в соотношении 1:1. Благодаря карбонату магния основному (веществу-протектору) фуразидина калиевая соль под действием соляной кислоты желудка не превра-

щается в плохо растворимый фуразидин, что обеспечивает лучшее всасывание активного вещества в кишечнике, следовательно, большую биодоступность и концентрацию фуразидина в моче по сравнению с фурагином. Фурамаг малотоксичен, при его применении редко наблюдаются характерные для других нитрофуранов (фурагин, фурадонин) диспепсические расстройства. Две формы выпуска (капсулы по 25 и 50 мг) обеспечивают удобство применения фурамага.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 16 (69,5%) детей с хроническим дисметаболическим пиелонефритом дисметаболические нарушения имели оксалатный, у 1 (4,4%) — уратный и у 6 (26,1%) — смешанный оксалатный, уратный, фосфатный характер. В этой группе 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 ($p < 0,05$). Кроме того, выявлен 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 хроническим дисметаболическим пиелонефритом ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (см. таблицу). У больных хроническим пиелонефритом дисметаболического типа отмечалась повышенная по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) суточная экскреция аминокислот с мочой; снижение ацидо- и аммонийногенеза 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 хроническом пиелонефрите дисметаболического типа 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 аммонийногенеза.

В группе детей с хроническим вторичным пиелонефритом обструктивного типа у 4 (15%) обследованных выявлен односторонний гидронефроз II — IV степени, у 5 (18,5%) — гипопластическая дисплазия почки, у 3 (11%) — односторонний пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс II — III степени, у 2 (7,4%) — удвоение чашечно-лоханочной системы почек, у такого же количества детей — инфравезикальная обструкция, у 7 (25,9%) — нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному

типу, у 1 (3,7%) — по гиперрефлекторному типу с односторонним пузырно-мочеточниково-лоханочным рефлюксом II степени; 3 ребенка имели грубую патологию строения обеих почек — гипопластическую дисплазию (1), поликистоз (1) и гидронефротическую трансформацию почек IV степени (1).

У больных этой группы не было отмечено снижения скорости клубочковой фильтрации, но были выявлены нарушения функций всех отделов канальцевого аппарата. Дисфункция проксимальных канальцев проявлялась увеличением суточной экскреции ($p < 0,001$) и клиренса натрия ($p < 0,05$) за счет повышения уровня экскретируемой фракции ($p < 0,05$), т. е. снижения его реабсорбции в канальцах. Увеличение абсолютной и фракционной экскреции калия наблюдалось у 7 (25,9%) детей. Средний уровень экскреции, клиренса и экскретируемой фракции фосфатов был достоверно выше по сравнению с контрольной группой, а нарушение реабсорбции фосфатов было выявлено у 9 (33,3%) больных. Получена также достоверно более высокая по сравнению с контролем ($p < 0,01$) абсолютная суточная экскреция аминокислот с мочой (см. таблицу). У 40,7% обследованных обнаружено нарушение ацидо- и аммонийногенеза. Средний уровень титруемой кислотности мочи был значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). У 33,3% детей наблюдалось снижение концентрационной функции почек, у 37% больных установлена никтурия по пробе Зимницкого.

Таким образом, у больных хроническим вторичным пиелонефритом обструктивного типа наблюдались значительные нарушения функционирования канальцевой части нефрона. В проксимальных канальцах выявлено снижение реабсорбции фосфатов, аминокислот, натрия, калия. Нарушение функции петли Генле проявлялось снижением концентрационной способности почек, нарушением ритма выделения мочи у $1/3$ пациентов. Функция ацидо- и аммонийногенеза была снижена почти у половины больных.

У детей с хроническим вторичным пиелонефритом обструктивно-дисметаболического типа были обнаружены следующие причины обструкции и аномалии строения почек: односторонний гидронефроз II — III степени — у 6 (16,2%), двусторонний гидронефроз II — III степени — у 4 (10,8%), аплазия почки в сочетании с инфравезикальной обструкцией — у 2 (5,4%), в сочетании с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу — у 1 (2,7%), гипопластическая дисплазия одной почки — у 3 (8,1%), обеих почек — у 2 (5,4%), инфравезикальная обструкция — у 3 (8,1%); нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу установлена у 9 (24,4%), по гиперрефлекторному типу — у 4 (10,8%) обследованных, нефроптоз двусторонний I — II степени — у 2 (5,4%), поликистоз почек — у 1 (2,7%) ребенка.

Углубленное изучение почечных функций у больных хроническим пиелонефритом обструктивно-дисметаболического типа проводилось в доазотемическую стадию нарушения функций почек. При этом были обнаружены нарушения функций всех отделов канальцев. Снижение реабсорбции натрия на фоне повышенного клиренса вело к потере натрия с мочой ($p < 0,001$). Увеличение абсолютной и фракционной экскреции калия отмечено у 13 (35,1%) больных; экскреция кальция была повышена у 11 (29,7%) детей на фоне снижения его реабсорбции в канальцах. В данной группе 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 уровня абсолютной и фракционной экскреции фосфатов наблюдалось у 11 (29,7%) обследованных. Имелась достоверно более высокая по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) абсолютная экскреция аминокислот с мочой (см. таблицу). У 7 (18,9%) детей данной группы выявлено снижение ацидо- и аммонийногенеза. Снижение функции осмотического концентрирования мочи наблюдалось у 8 (21,6%) больных. Почти у половины обследованных (у 18 из 37) отмечалась никтурия.

Таким образом, для детей с хроническим пиелонефритом обструктивно-дисметаболического типа были характерны особенности нарушения функций почек. 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 аммонийногенеза.

На втором этапе исследования проводили противорецидивную терапию хронического пиелонефрита у 21 пациента в возрасте от 3 до 16 лет фурамагом из расчета 5 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 10 дней, затем $1/3$ суточной возрастной дозировки на ночь в течение месяца. При проведении бактериологического анализа мочи этиологический спектр возбудителей распределился следующим образом: *E. coli* — у 10 детей, *Enterococcus faecalis* — у 4, *Klebsiella* — у 3 и по 1 случаю обнаружен высеив остальных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter agglomerans*, *Pseudomonas aeruginosa*.

У 20 из 21 пациента с хроническим пиелонефритом после курса противорецидивной терапии фурамагом сохранялась клинико-лабораторная ремиссия. У 19 детей после применения препарата при бактериологическом исследовании мочи микрофлоры не было выделено, в одном случае обнаружена *E. coli* в низком титре со среды обогащения. Лишь в одном случае наблюдался рецидив пиелонефрита на 3-й неделе приема фурамага, что было

Таблица. Показатели парциальных функций почек и метаболических процессов у детей с хроническим пиелонефритом дисметаболического, обструктивного и обструктивно-дисметаболического типов ($M \pm m$)

Показатель	Хронический обструктивный пиелонефрит ($n=27$)	Хронический дисметаболический пиелонефрит ($n=23$)	Хронический смешанный пиелонефрит ($n=37$)	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
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	109,6±3,05	139,5±6,05	122,6±4,2	103,6±3,56
Канальцевая 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 · 1,73 м ²	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 · 1,73 м ²	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 · 1,73 м ²	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 · 1,73 м ²	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 · 1,73 м ²	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 кислоты, мл/мин · 1,73 м ²	7,8±0,91	9,4±1,22*	9,04±0,71*	6,82±0,43
Экскретируемая фракция мочевой кислоты, %	7,1±0,66	7,0±0,78	7,73±0,66	6,8±0,44
Шавелевая 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
Титруемая кислотность мочи, ммоль/сут	37,8±3,54*	50,1±4,76	44,2±6,1	48,25±1,89

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; [#] — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

обусловлено сменой возбудителя — до лечения был получен высев *Enterococcus faecalis* в титре 10^3 , в момент активации пиелонефрита в моче обнаружен *Proteus* со среды обогащения, нечувствительный *in vitro* к фуразидину.

Кроме того, у 15 детей с инфекцией нижних мочевых путей была исследована эффективность фурамага в качестве стартовой терапии в дозе 5 мг/кг в сутки в 3 приема на протяжении 10 дней. Микробный спектр в этой группе детей отличался от такового в группе детей с хроническим пиелонефритом. При инфекции нижних мочевых путей высеивались *E. coli* (у 8 из 15 больных), *Staphylococcus epidermidis* (у 2), *Staphylococcus aureus* (у 2), *Enterococcus faecalis* (у 2), в 1 случае обнаружен *Proteus mirabilis*.

У детей с инфекцией нижних мочевых путей на фоне лечения фурамагом отмечалось уменьшение дизурических расстройств, снижение выраженности лейкоцитурии на 5-й день, полная нормализация анализов мочи и отсутствие бактериурии на 10-й день лечения у большинства (у 13 из 15) больных. В одном случае клинического эффекта на фоне лечения не наблюдалось, несмотря на то что была 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 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 дисметаболическими нарушениями. У детей с хроническим дисметаболическим пиелонефритом в большей степени были выявлены нарушения функционирования проксимального отдела нефрона в виде снижения реабсорбции цинка, кальция, натрия, калия. В группе детей с хроническим пиелонефритом обструктивного типа обнаружены более выраженные нарушения функционирования всех отделов канальцевой части нефрона. В проксимальных канальцах наблюдалось снижение реабсорбции фосфатов, аминокислот, натрия, калия. У больных хроническим вторичным пиелонефритом обструктивного типа по сравнению с хроническим вторичным пиелонефритом дисметаболического типа в 2 раза чаще отмечалось нарушение ацидо- и аммионогенеза (40,7 и 17,4%) и снижение концентрационной способности почек (33,3 и 17,4%). Для детей с хроническим вторичным пиелонефритом обструктивно-дисметаболического типа были выявлены характерные для этого заболевания нарушения функций почек.

Проведенное исследование показало клиническую эффективность фурамага в комплексном лечении хронического пиелонефрита и в качестве стартового препарата при инфекции нижних мочевых путей. Широкий спектр противомикробного действия, отсутствие резистентности основных уропатогенов, малая токсичность препарата и в связи с этим возможность длительного применения позволяют рекомендовать фурамаг для проведения противорецидивной терапии хронического пиелонефрита, а также для лечения неосложненной инфекции нижних мочевых путей у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В., Турпикто О.Ю. Хронические болезни почек в детском возрасте. Нефрол и диализ 2009; 4: 315—320.
2. Mar R. Chronic kidney disease in children: state of art. Pediat Nephrol 2007; 22: 1687—1688.
3. Marks S., Gordon I., Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time in reduce investigation. Pediat Nephrol 2008; 23: 9—17.
4. Bradly A., Chadha W., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediat Nephrol 2007; 13: 288—291.
5. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. СПб-Петербург: Лань 1997; 122—277.
6. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 164—244.
7. Сафина А.И. Бактериальные и вирусные инфекции в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей. Казань: Слово 2010; 175.

Поступила 25.05.11