

В.И. Кириллов, Н.А. Богданова

Московский государственный медико-стоматологический университет

Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений

Контактная информация:

Кириллов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии МГСМУ

Адрес: 107014, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3, тел.: (499) 268-72-51

Статья поступила: 02.08.2011 г., принята к печати: 22.08.2011 г.

100

В работе представлены сравнительные результаты исследований о динамике острых и рецидивирующих проявлений инфекций мочевой системы (ИМС) в двух группах детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, получавших комплексную терапию с применением препарата Канефрон Н и стандартное лечение. Фитопрепарат в активном периоде заболевания ускоряет восстановление функции ацидогенеза и купирование воспалительного процесса. Пролонгированное применение Канефрона Н в виде поддерживающих курсов снижает количество остаточной мочи и риск рецидивов ИМС на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: дети, инфекция мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, антибактериальная терапия, Канефрон Н, лечение.

Среди патогенетических звеньев возникновения, рецидивирования и прогрессирования инфекций мочевой системы (ИМС) различной локализации одним из ведущих является нарушение уродинамики [1]. Так, расстройства мочеиспускания способствуют длительной персистенции микроорганизмов в мочевом пузыре и развитию воспалительного процесса, а повышение микционного давления приводит к интрауретеральному рефлюксу. Указанные изменения существенно увеличивают риск рецидивирования ИМС и формирования нефросклероза [2].

Развитие пиелонефрита сопровождается вовлечением в воспалительный процесс интерстиция почки с находящимися в нем петлями Гёнле и дистальными извитыми канальцами, что приводит к нарушениям парциальных функций почек, которые по мере прогрессирования могут приобретать тотальный характер. Особое место среди канальцевых дисфункций принадлежит дистальному почечно-канальцевому ацидозу (ПКА 1-го типа), характерному для обструктивных уропатий [3, 4], и варианту ПКА 4-го типа — полному и неполному псевдоальдостеронизму, носящему обратимый характер, при неос-

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Urinary infection in children: pathogenetical disorders and their correction for the prophylaxis of exacerbation

Authors present the results of a study of pathogenetic mechanisms leading to the urinary tract infections in children with vesico-ureteric reflux. Urine pH test with ammonium chloride detected decreasing of acidogenetic function of kidneys in children with urinary tract infection. Conventional antibacterial treatment of acute urinary tract infection combined with herbal medication Canephron N resulted in restoration of acidogenetic function of distal tubules and reducing of inflammation in urinary tract. Supportive treatment with herbal medication normalized urine flow with minimization of residual portion of urine. The treatment resulted in decrease of risk of recurrent urinary tract infections including pyelonephritic ones.

Key words: children, urinary infections, vesico-ureter reflux, antibacterial treatment, Canephron N, treatment.

ложненных острых мочевых инфекциях, а также на фоне аномалий развития органов мочевой системы [5, 6].

Если в отношении купирования острых проявлений ИМС в большинстве случаев не возникает затруднений, хотя и имеется угроза снижения эффективности антибактериальной терапии (в связи с высоким уровнем резистентности патогенов), то предотвращение рецидивов заболевания является одной из актуальных проблем нефрологии. В частности, в многоцентровых и плацебоконтролируемых исследованиях не выявлено принципиальных преимуществ антибактериальной профилактики перед хирургическим лечением пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) по таким исходам, как рубцы и рецидивирование ИМС [7, 8]. На эффективность профилактики ИМС существенно влияет дисфункция мочевого пузыря [9]. Кроме того, хирургическая коррекция механических и функциональных обструкций,отягощающих течение ИМС, в ряде случаев не оказывает ожидаемого нефропротективного действия.

Поиск альтернативных методов лечения ИМС привел к изучению возможности влияния на патологический процесс растительных лекарственных средств. В частности, Канефрон Н («Бионорика», Германия) зарекомендовал себя как достаточно эффективное дополняющее средство при лечении острых ИМС, а также как средство профилактики их рецидивов [10–12].

Ниже представлены результаты изучения механизмов реализации эффектов препарата Канефрон Н, обуславливающих его клиническую эффективность у детей с осложненной ИМС, возникшей на фоне ПМР разной степени выраженности.

Обследовано 50 детей (мальчики — 12, девочки — 38) в возрасте от 2 до 16 лет с ПМР (1–2-й степени — у 40, 3–4-й степени — у 10 детей), диагностированным с помощью микционной цистоуретрографии. Рефлюксная нефропатия по данным экскреторной урографии установлена у 13 (26%) пациентов с типами А ($n = 10$) и В ($n = 3$) почечных рубцов по классификации J. Smellie и соавт. (1976) [13]. Варианты локализации ИМС, в соответствии с критериями Л. Т. Тебловой и В. И. Кириллова (1999) [14], были следующими: пиелонефрит ($n = 35$; 70%), цистит ($n = 8$; 16%) и неклассифицируемая ИМС ($n = 7$; 14%).

Для сравнительного анализа исследовали 2 группы детей — основную и контрольную — по 25 пациентов в каждой с сопоставимыми характеристиками ПМР и локализацией ИМС. В частности в эти группы вошли дети в возрасте от 2-х до 14 лет и с 3-х до 16 лет, соответственно, а соотношение мальчиков и девочек составило 7:18 и 5:20. В основной и контрольной группе распределение по степени ПМР было аналогичным (ПМР 1–2 — 20 пациентов, ПМР 3–4 — по 5). В первом случае тип А и тип В почечных рубцов диагностирован у 5 и 2 детей, во втором у 5 и 1 ребенка. В периоде активных проявлений инфекции дети основной группы получали антибиотики («защищенные» пенициллины или цефалоспорины II–III поколений). Комбинированный препарат растительного происхождения назначали в соответствии с рекомендованными возрастными дозировками: 3 раза в сут в течение 3 нед с последующим (при нормализации анализов мочи) прерывистым его применением — по 2 нед каждые 2 мес в течение 6 мес. Пациенты контрольной группы получали в активной фазе ИМС только антибакте-

Канефрон® Н



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

Растительный лекарственный препарат

**для лечения и профилактики
воспалительных заболеваний
почек и мочевых путей, а также
дисметаболической нефропатии**

- Обладает оптимальным комплексным действием
- Уменьшает количество рецидивов заболевания
- Нормализует уродинамику
- Хорошо переносится

РЕКОМЕНДОВАНО:



BIONORICA®
The phytoneering company

**Для взрослых
и детей любого
возраста**



риальные средства без профилактического применения растительного препарата в периоде ремиссии.

Специальные методы исследования проводились двукратно: нагрузочная проба с хлоридом аммония — на 1-й нед активного периода ИМС и спустя 2 мес; определение остаточной мочи — в период реконвалесценции и через 6 мес.

Для оценки функции компенсации метаболического ацидоза проводилась проба с хлоридом аммония в дозе 0,1 мг/кг массы, который принимали перорально утром натощак в течение 20 мин, с последующим определением pH с помощью лакмусовых тест-полосок (Лахема Интернэшнл, Россия) в ежечасных порциях мочи в течение 8 ч. В соответствии с данными A. Bettinelli и G. Marra (1993), о сохранном ацидогенезе в дистальных канальцах свидетельствует снижение pH мочи ниже 5,3 во 2 или 3-й порциях [15].

Объем остаточной мочи определялся при ультразвуковом исследовании мочевого пузыря в В-режиме на аппарате «Voluson-730» (General Electric, Австрия) в первой половине дня после акта мочеиспускания (постмикционная остаточная моча). Помимо этого визуализировались косвенные признаки ПМР: пиелозктазия, ее динамика до и после мочеиспускания, забросы мочи в нижнюю и среднюю треть мочеточника. Нормативные показатели сонографии соответствовали общепринятым [16, 17]. За норму принималось количество остаточной мочи 5–10 мл.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программ STATISTICA 5.5 (StatSoft Inc, США). Коли-

чественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение, их сравнение выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение частотных признаков выполнено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Исходные показатели функции компенсации метаболического ацидоза в активном периоде ИМС у пациентов сравниваемых групп не различались (табл. 1) и по суммарным значениям свидетельствовали о снижении ацидогенетической функции почек (рис. 1). При этом средние показатели pH были выше значений нормы с наибольшими отличиями во 2–5-й порциях мочи ($p < 0,02–0,01$).

Повторное обследование пациентов основной группы, у которых наблюдалась реконвалесценция с нормализацией анализов мочи, установило отчетливую положительную динамику средних значений pH, особенно заметную по 2–6-й порциям ($p < 0,05–0,01$) (рис. 2). При этом кривая, отображающая динамику pH мочи, опускалась ниже исходного уровня. Повторные исследования свидетельствовали об отсутствии различий по сравнению с нормой ($p > 0,05–0,100$). Полученные данные характеризовали нормализующее влияние проводимой комплексной терапии на компенсацию кислотной нагрузки, совпадающую с ликвидацией активных проявлений ИМС.

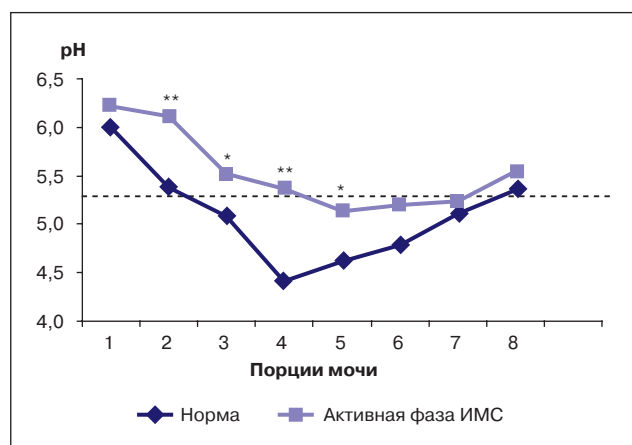
В контрольной группе ремиссия за 2-месячный период установилась у 18 (72%) детей, в остальных случаях отмечалось сохранение мочевого синдрома или его рецидивы. Несмотря на то, что значения pH в порциях мочи

Таблица 1. Значение pH мочи в пробе с хлоридом аммония у детей основной и контрольной групп в активном периоде течения инфекций мочевой системы

Группа	Проба мочи							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Основная	6,25 $\pm$ 0,32	6,09 $\pm$ 0,58	5,42 $\pm$ 0,38	5,32 $\pm$ 0,60	5,11 $\pm$ 0,60	5,15 $\pm$ 0,43	5,24 $\pm$ 0,35	5,62 $\pm$ 0,54
Контрольная	6,18 $\pm$ 0,28	6,15 $\pm$ 0,38	5,62 $\pm$ 0,48	5,41 $\pm$ 0,49	5,18 $\pm$ 0,55	5,25 $\pm$ 0,49	5,24 $\pm$ 0,51	5,45 $\pm$ 0,55

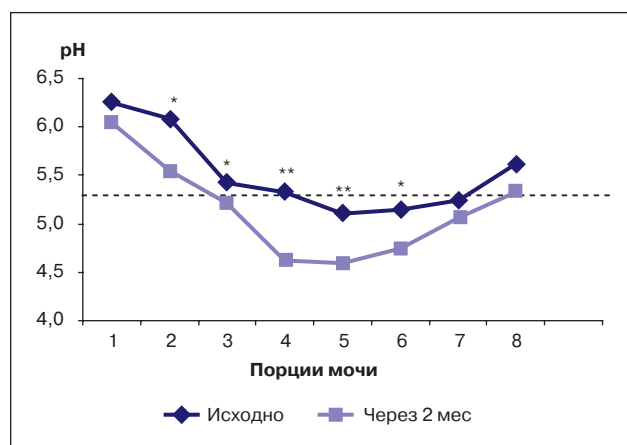
Примечание. Во всех случаях при сравнении показателей в группах $p > 0,100$.

Рис. 1. Динамика pH при пробе с хлоридом аммония у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в активном периоде течения инфекций мочевой системы ($n = 50$)



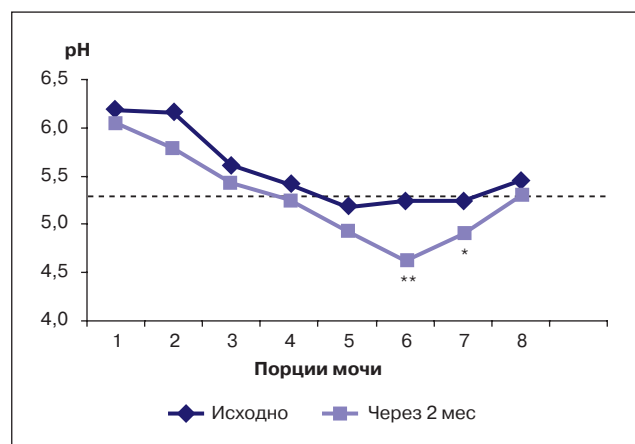
Примечание. * — $p < 0,02$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателем в норме [15].

Рис. 2. Динамика pH при пробе с хлоридом аммония у детей основной группы на фоне лечения ($n = 25$)



Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с показателем, определенным на фоне лечения (через 2 мес).

Рис. 3. Динамика pH при пробе с хлоридом аммония у детей контрольной группы на фоне лечения ($n = 25$)



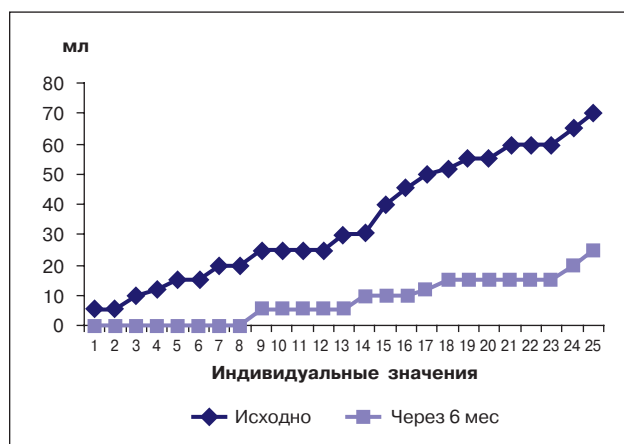
Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$ по сравнению с исходным показателем.

были ниже исходных, достоверность подобной динамики отразилась только в 6 и 7-й порциях (рис. 3). Кроме того, во 2–5-й порциях мочи изучаемые показатели все еще были выше значений у здоровых детей ($p < 0,05–0,02$). Динамика изученных параметров позволила заключить, что при лечении ИМС с использованием лишь антибактериальных средств восстановление функции компенсации метаболического ацидоза происходило медленно с запаздыванием экскреции кислых валентностей после нагрузки. Исходы подобной терапии отличались клинической ненадежностью.

Выявленное влияние комплексной терапии ИМС с использованием препарата растительного происхождения на канальцевые функции может быть связано с противовоспалительными, антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами входящих в медикамент компонентов [18, 19]. Ингибируя синтез флогогенов, обеспечивая мембранопротекцию и лимитируя оксидативный стресс, характерный для функциональной обструкции, растительный препарат ускоряет процессы восстановления функций дистальных канальцев, располагающихся в зонах интерстициального воспаления.

Подкисляющее действие компонентов препарата способствует повышению резистентности мочевого тракта к уропатогенам, в то время как более высокие значения pH мочи способствуют бактериальной адгезии к эпителию [20]. Восстановление ацидогенеза представляется особенно важным в плане устранения одного из патогенети-

Рис. 4. Динамика объема постмикционной остаточной мочи у детей основной группы на фоне лечения ($n = 25$)



ческих факторов прогрессирующих нефропатий — повышения продукции аммония в почечной паренхиме [21]. Исходно у детей сравниваемых групп объем постмикционной остаточной мочи составил, соответственно, $37,1 \pm 16,5$ и $39,5 \pm 20,4$ мл ($p > 0,100$) с колебаниями показателей 5–70 и 10–90 мл. У пациентов основной группы на фоне профилактического приема растительного препарата спустя 6 мес отмечалось снижение объема постмикционной остаточной мочи в среднем до $8,3 \pm 6,4$ мл (диапазон значений — 0–25 мл; $p < 0,001$) (рис. 4). В 17 (68%) из 25 наблюдений объем остаточной мочи соответствовал нормальным значениям (5–10 мл). У детей контрольной группы при повторном обследовании объем остаточной мочи практически не изменился и составил $45,1 \pm 19,1$ ($p > 0,100$), разброс значений — 5–80 мл. Только у 6 (24%) детей показатель достиг нормативных значений.

Частота развития рецидивов ИМС анализировалась в течение 6 мес. Показано, что суммарное число обострений у детей, получавших растительный препарат, было в 2,5 раза ниже по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Более того, рецидивы у больных основной группы только в одном случае носили пиелонефритический характер, тогда как в контрольной группе они составили одну треть всех зарегистрированных осложнений.

В целом, исследование показало значимое профилактическое действие поддерживающих курсов растительным препаратом, сочетающееся со снижением частоты

Таблица 2. Рецидивы инфекций мочевой системы у детей в сравниваемых группах (катамнез 6 мес)

Рецидивы инфекций мочевой системы	Сравниваемые группы, абс. (%)	
	Основная, $n = 25$	Контрольная, $n = 25$
Всего	9 (36)	23 (92)*
— пиелонефритическая атака	1 (4)	8 (32)
— изолированный мочевой синдром	8 (32)	15 (60)
В среднем на 1 пациента	$0,36 \pm 0,51$	$0,92 \pm 0,76^*$

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с показателем у детей в 1-й группе.

рецидива ИМС и объема остаточной мочи. Полученные результаты находят подтверждение в данных других исследований, авторы которых указывают на высокий риск развития рецидивов ИМС при наличии нейрогенной и ненейрогенной дисфункции мочевого пузыря [22–24]. Кроме того, дисфункция мочевого пузыря у детей с ПМР сопряжена со значительным увеличением риска формирования новых почечных рубцов [2]. Наличие расстройств мочеиспускания приводит также к снижению эффективности антимикробной профилактики рецидивов симптоматической ИМС [25].

К важным эффектам применения растительного препарата следует отнести уменьшение вероятности пиелонефритических атак, которые представляют наибольший риск повреждения почечной паренхимы в виде нефро-склероза. Именно такая направленность профилактических мероприятий является оптимальной в педиатрической практике [26].

Заключение

Включение растительного препарата Канефрон Н в комплексную терапию детей с ПМР оказывает влияние на патогенетические звенья развития острых и рецидивирующих проявлений ИМС у детей. Препарат в активном периоде инфекционного процесса способствует восстановлению такой функции дистальных канальцев, как ацидогенез, гарантируя купирование признаков воспаления в органах мочевой системы. Поддерживающие курсы растительным препаратом, нормализуя уродинамику путем минимизации остаточной мочи, приводят к снижению риска рецидивов ИМС, в том числе носящих пиелонефритический характер. Дальнейшие исследования по изучению влияния компонентов препарата на сопровождающие ИМС патогенетические сдвиги позволят не только расширить представления о механизмах его действия, но также конкретизировать показания для его применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор заболеваний почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007; 52: 42–49.
2. Yeung C. K., Sreedhar B., Sihoe J. D., Sit F. K. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children // J. Urol. — 2006; 176: 1152–1156.
3. Chandar J., Abitbol E., Zilleruelo G. et al. Renal tubular abnormalities in infants with hydronephrosis // J. Urol. — 1996; 155: 660–663.
4. Sharma R. K., Sharma A. P., Kapoor R. Prognostic significance of distal renal tubular acidosis in posterial uretral valve // Pediatr. Nephrol. — 2001; 16: 581–585.
5. Gerigk M., Glanzmann R., Rascher W., Ghehm H. E. Hypo-natraemia and hypokalaemia in acute pyelonephritic without urinary tract anomalies // Eur. J. Pediatr. — 1995; 154: 582–584.
6. Watanabe T. Reversible secondary pseudohypoaldosteronism // Pediatr. Nephrol. — 2003; 18: 486.
7. Jodal U., Smellie J. M., Lax. H., Hoyer P. F. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in children // Pediatr. Nephrol. — 2006; 21: 785–792.
8. Williams G., Lee A., Craig J. C. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials // J. Pediatr. — 2001; 138: 868–874.
9. Norrby S. R. Design of clinical trials in patients with urinary tract infection // Infection. — 1992; 20 (Suppl. 3): 181–188.
10. Вялкова А. А., Гриценко В. А., Данилова Е. Н., Седашкина О. А. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6: 94–98.
11. Кириллов В.И., Богданова Н.А., Рычкова Т.И. Достижения и перспективы комплексной терапии пиелонефрита у детей / Материалы VI Российского конгресса по детской нефрологии. — М., 2007. — С. 49.
12. Богданова Н.А., Кириллов В.И., Багирова Н.И., Никитина С.Ю. Пути совершенствования лечебной тактики при инфекции мочевой системы у детей / Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы педиатрии». — Калининград, 2009. — С. 29–36.
13. Smellie J. M., Edwards D., Hunter N. et al. Vesicoureteral reflux and renal scarring // Kidney Int. — 1976; 8: 65–72.
14. Теблочева Л.Т., Кириллов В.И. К вопросу топической диагностики и лечения инфекций мочевой системы у детей // Педиатрия. — 1999; 1: 93–97.
15. Bettinelli A., Marra G. Renal tubular disorders: Practical pediatric nephrology. — Losice, 1993. — P. 102–108.
16. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек у детей. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. — 436 с.
17. Пыков М.П. Ультразвуковая диагностика патологии мочевого выделительной системы. Детская ультразвуковая диагностика / под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. — М.: Видар, 2001. — С. 385–429.
18. Haraquchi H., Saito T., Okamura N., Yagi A. Inhibition of lipid peroxidation and superoxide generation by diterpenoids from *rosmarinis officinalis* // Planta. Med. — 1995; 61: 333–336.
19. Yokoo T., Kitamura M. Unexpected protection of glomerular mesangial cells from oxidant-triggered apoptosis by bioflavonoid quercetin // Am. J. Physiol. — 1997; 273: 206–212.
20. Франц М., Хорл У. Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей // Нефрология и диализ. — 2000; 2: 340–347.
21. Clark E. C., Nath K. A., Hostetter M. R., Hostetter T. H. Role of ammonia in progressive interstitial nephritis // Am. J. Kidney Dis. — 1991; 17: 15–19.
22. Вишневский Е.Л. Функциональные нарушения уродинамики нижних мочевых путей у детей (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1982. — 29 с.
23. Chandra J. Reflux nephropathy, urinary tract infection and voiding disorders // Curr. Opin. Pediatr. — 1995; 7: 164–170.
24. Smellie J. M., Gruneberg R. N., Bantock H. M., Prescod N. Prophylactic co-trimoxazole and trimethoprim in the management of urinary tract infection // Pediatr. Nephrol. — 1998; 2: 12–17.
25. Morton S. C., Shekelle P. G., Adams J. L. et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2002; 83: 129–138.
26. Beetz R. May we go on with in antibacterial prophylaxis for urinary tract infection? // Pediatr. Nephrol. — 2006; 21: 5–13.