

Профилактика рецидивов ренальной инфекции у детей с рефлюкс-нефропатией

И. В. Зорин¹, кандидат медицинских наук

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Оценена эффективность профилактики рецидивов ренальной инфекции у детей с тубулоинтерстициальными болезнями почек. Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 45 детей с рефлюкс-нефропатией на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения почек.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, тубулоинтерстициальные болезни, тубулоинтерстициальное поражение почек, ренальная инфекция, профилактика.

Abstract. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of antirelapse therapy of tubulointerstitial damage in children with tubulointerstitial diseases. We performed comparison of clinical and paraclinical data of 45 children with reflux nephropathy at different stages of tubulointerstitial damage.

Keywords: reflux nephropathy, tubulointerstitial diseases, tubulointerstitial damage, renal infections, prophylaxis.

Прогрессирование тубулоинтерстициальных болезней почек (ТИБП) у детей с формированием хронической болезни почек (ХБП), терминальной хронической почечной недостаточности, требующей проведения заместительной терапии, а в последующем трансплантации почек, является одной из актуальных проблем нефрологии [1–3].

ТИБП — это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии с преимущественным вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстициальной ткани [4]. В эту группу включают как воспалительные и иммуновоспалительные поражения почек, так и метаболические, токсические поражения без ведущего воспалительного компонента. В Международной классификации болезней X пересмотра представлены шифрами N 10.0 — N 16.8 [5].

Острые ТИБП — это острые интерстициальные нефриты, обусловленные приемом лекарств, вирусами, бактериями и иммунными нарушениями. Клинически характеризуются острым началом, лихорадкой, гематурией, полиурией, снижением относительной плотности мочи, часто протекают с острым почечным повреждением (недостаточностью) [6].

К развитию хронических ТИБП приводят: инфекции, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и другие обструктивные уропатии, применение некоторых лекарств, метаболические нарушения, интоксикации тяжелыми металлами, иммунные нарушения, злокачественные новообразования [7].

Тубулоинтерстициальное поражение почек (ТИПП) — это воспалительное (бактериальное и абактериальное) и невоспалительное повреждение интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами (артериальными и венозными), лимфатическими протоками, нервными окончаниями, а также чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание необратимых морфологических изменений (интерстициальный фиброз) параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием ХБП [8].

Одним из значимых факторов прогрессирования ТИБП является ренальная инфекция. Доказательствами ее роли в прогрессировании ТИБП являются следующие факты: у 85–100% детей с рефлюкс-нефропатией (РН) имеет место ренальная инфекция; ТИПП наблюдается у 25% детей с рецидивирующим течением хронического пиелонефрита; частота ТИПП коррелирует со степенью ПМР, ТИПП более типичен для ПМР на фоне хронического пиелонефрита, нежели для «стериль-

ного» рефлюкса; ТИПП может быть смоделировано созданием ПМР и его инфицированием [9–12].

Установлена зависимость прогрессирования ТИПП от ПМР: чем меньше степень ПМР, тем большее значение имеет ренальная инфекция в прогрессировании ТИБП [13, 14]. Р.А. Жетишев, проведя прижизненные морфологические исследования ткани почек больных с РН, установил, что у 15% обследованных детей с хроническим пиелонефритом на фоне ПМР развивается ТИПП [15].

Повреждение почечной паренхимы наиболее часто отмечается при инфицировании интратренального рефлюкса [16, 17]. Ренальная инфекция является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [18].

Установлено, что при ПМР высокой степени происходит нарушение внутритрипочечной гемодинамики путем снижения артериального кровотока вследствие повышения внутриволюмнарного и внутриканальцевого давления [19]. Таким образом, у больных с нарушениями уродинамики возникает не только микробно-воспалительное поражение почек, но и нарушение внутриорганной гемодинамики, приводящие к формированию стойкой ишемии почки с активацией ренин-ангиотензин-

¹ Контактная информация:
zorin2000@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

Исследуемый признак	Больные РН, n = 45	
	N	%
Возраст		
15–18 лет	45	100
Пол		
Мальчики	21	46,7
Девочки	24	53,3
Давность болезни		
4–6 лет	8	17,8
Более 6 лет	37	82,2
Соотношение		
Мальчики : девочки	1:1,1	
Средний возраст, лет (M ± m)	16,4 ± 0,67	

альдостероновой системы (РААС), приводящие к развитию артериальной гипертензии ренального генеза. Установлено, что ангиотензин II, продукт активации РААС, является медиатором оксидативного стресса, стимулирует высвобождение просклеротических цитокинов и факторов роста, стимулирует активацию фибробластов [20]. Таким образом, замыкается патологический механизм прогрессирования ТИБП, состоящий из оксидативного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [21].

Большое значение в прогрессировании ТИПП отводят патогенным потенциалам микроорганизмов: биоцинам, адгезинам, инвазинам, импединам, экзотоксинам, метаболическим особенностям микробной клетки. Эти свойства бактерий способствуют формированию антибиотикорезистентности и других факторов агрессии и защиты микроорганизмов, приводящих к постоянно

рецидивирующему течению микробно-воспалительного поражения тубулоинтерстициальной ткани почек с исходом в ТИПП [22]. С. С. Пауновой установлено, что у детей с часто рецидивирующим течением пиелонефрита увеличивается продукция медиаторов воспаления с развитием ТИПП [23]. Этот факт способствует развитию более выраженных как морфологических, так и функциональных тубулоинтерстициальных изменений почек [24–26]. Каждое последующее обострение ренальной инфекции расширяет зону ТИПП, способствуя процессам фиброгенеза [27].

По современным представлениям, прогрессирование ТИПП проходит в несколько стадий: альтерация (бактериальная, иммунная), приводящая к развитию воспаления; инфильтрация воспалительными клетками почечного интерстиция, выделение провоспалительных цитокинов и факторов роста,

активация фиброгенеза; склерозирование интерстиция, нарушение ремодулирования соединительной ткани в интерстиции [28, 29].

Изучение вопросов участия ренальной инфекции в прогрессировании ТИБП, ее профилактики является перспективным направлением нефрологии детского возраста [30, 31].

Материалы и методы исследования

Целью данного исследования было оценить эффективность профилактики рецидивов ренальной инфекции у детей с ТИБП.

Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 45 детей в возрасте от 15 до 18 лет с РН (n = 45) на разных стадиях ТИПП (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
- возраст пациентов от 15 года до 18 лет включительно;
- наличие верифицированного диагноза РН по международным критериям;
- отсутствие клинико-лабораторных признаков обострения заболевания в течение последних 3 месяцев.

Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом исследовании;
- двусторонняя РН.

В результате проведенного обследования были выделены следующие группы клинического наблюдения согласно классификации J. M. Smellie [32]:

Фармакологическое действие компонентов Фитолизина

Таблица 2

Название компонента	Фармакологическое действие			
	Спазмолитическое	Противовоспалительное	Диуретическое	Иммуномодулирующее
Золотарник обыкновенный (трава)	+	+	+	
Хвощ полевой (трава)		+	+	+
Горец птичий (трава)	+	+	+	+
Береза (листья)			+	
Пажитник сенной (семена)	+			
Петрушка (корень)	+		+	+
Любисток (корень)			+	+
Пырей (корневище)		+	+	
Лук репчатый (шелуха)		+		+
Сосна (эфирное масло)	+	+	+	
Мята (эфирное масло)	+	+		
Апельсин (эфирное масло)	+	+		
Шалфей (эфирное масло)		+		

- 1) дети с рефлюкс-нефропатией А (n = 13);
- 2) дети с рефлюкс-нефропатией В (n = 12);
- 3) дети с рефлюкс-нефропатией С (n = 10);
- 3) дети с рефлюкс-нефропатией D (n = 10).

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в Государственном автономном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 6» города Оренбурга.

Нефросцинтиграфия, позволившая верифицировать степени рефлюкс-нефропатии, проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница».

Всем детям проведены специальные микробиологические исследования мочи, включающие определение степени бактериурии секторным посевом на кровяной агар и среду Эндо. Видовую идентификацию выделенной урофлоры осуществляли общепринятыми методами. У изолированных штаммов микроорганизмов определяли чувствительность к антимикробным препаратам.

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по пробам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака.

Противорецидивная терапия проводилась после окончания обострения ренальной инфекции и включала в себя последовательное использование уросептиков (препараты фуранового ряда — нитрофурантоин, нифурател, нифуроксазид, фуразидин, фуразолидон) на протяжении 14 дней, фитопрепарата Фитолизин по 1 ч.л. 3 раза в сут в течение 4 недель. Включение Фитолизина в схему лечения было обусловлено наличием у препарата комплексного фармакологического действия (диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее), способствующего предотвращению осложнений при инфекциях мочевыводящих путей и рецидивов заболевания (табл. 2).

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$. Оценка эффективности терапии ингибиторами ангиотен-

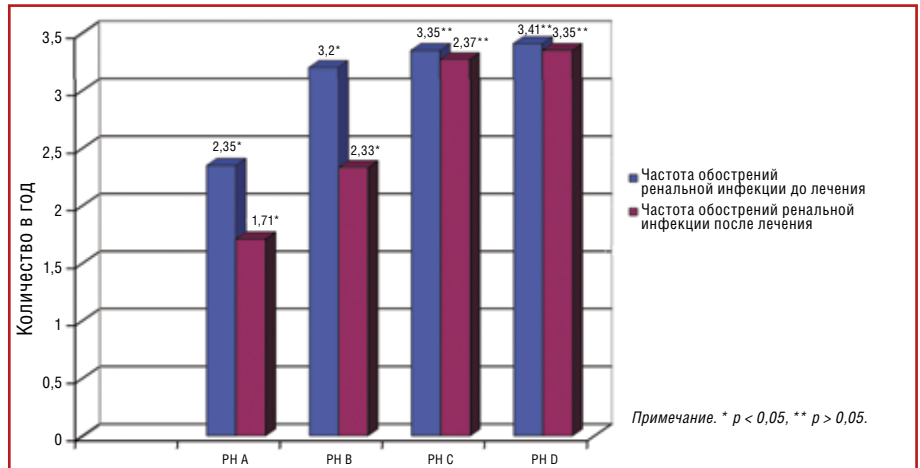


Рис. 1. Частота обострений ренальной инфекции до и после противорецидивной терапии у пациентов с РН

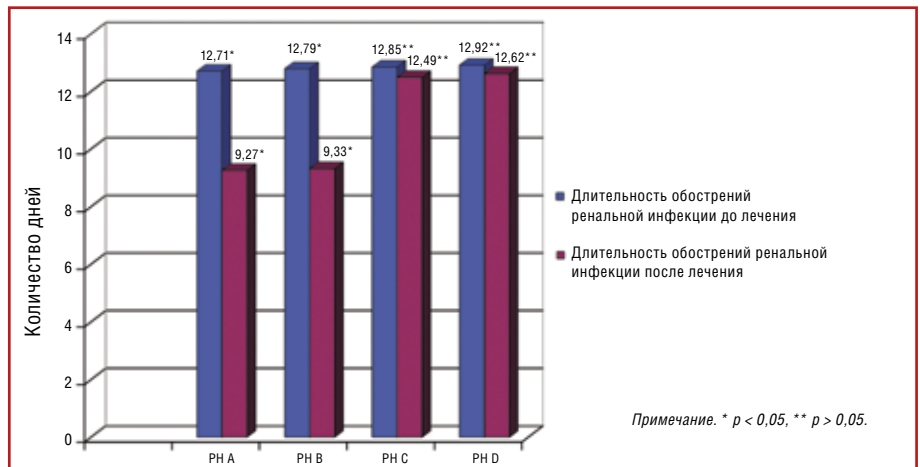


Рис. 2. Длительность обострений ренальной инфекции до и после противорецидивной терапии у пациентов с РН

зинпревращающего фермента (иАПФ) проведена с помощью принципов доказательной медицины с оценкой снижения абсолютного риска (САР); снижения относительного риска (СОР); числа больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ); частоты исходов в контрольной группе (ЧИК); частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ).

Результаты

Проведена оценка эффективности профилактики рецидивов ренальной инфекции у пациентов с РН. Клиническими критериями эффективности противорецидивной терапии у больных с РН на разных стадиях прогрессирования ТИПП были приняты: частота обострений ренальной инфекции и их длительность.

Определение показателей, заявленных как критерии эффективности, проводилось нами в динамике одного года.

Проведя анализ частоты обострений ренальной инфекции после тера-

пии уросептиками и Фитолизином в динамике одного года, установлено снижение частоты обострений ренальной инфекции у пациентов начальных стадий ТИПП: РН А $1,71 \pm 0,55$, РН В $2,33 \pm 0,24$ раза в год ($p < 0,05$). Нами не установлено достоверных различий показателей частоты обострений ренальной инфекции у пациентов с РН С $3,27 \pm 0,29$ и РН D $3,35 \pm 0,44$ ($p > 0,05$) (рис. 1).

Проведя анализ длительности обострений ренальной инфекции после получения противорецидивной терапии уросептиками и Фитолизином в течение одного года, установлено снижение длительности обострений ренальной инфекции у пациентов начальных стадий РН: РН А до $9,27 \pm 1,96$, РН В до $9,33 \pm 1,27$ дня ($p < 0,05$). Нами не установлено достоверных различий показателей длительности обострений ренальной инфекции у пациентов с РН С $12,49 \pm 2,92$ и РН D $12,62 \pm 2,67$ дня ($p > 0,05$) (рис. 2).

Таблица 3

Показатели эффективности противорецидивной терапии ренальной инфекции у детей с РН А, РН В

Показатель	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР (95% ДИ)	САР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	p
Частота обострений инфекций мочевой системы	64	36	75	27	4	< 0,05
Длительность обострений инфекций мочевой системы	64	36	75	27	4	< 0,05

Примечание. САР — снижение абсолютного риска; СОР — снижение относительного риска; ЧБНЛ — число больных, нуждающихся в лечении; ЧИК — частоты исходов в контрольной группе; ЧИЛ — частоты исходов в группе лечения.

Эффективность противорецидивной терапии подтверждена методами доказательной медицины с определением снижения относительного риска (СОР), снижения абсолютного риска (САР), числа больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ) (табл. 3).

Обсуждение

Основными показателями эффективности проведенной противорецидивной терапии явилось снижение на 27% ($p < 0,05$) частоты и длительности обострений ренальной инфекции у детей на начальных стадиях ТИПП (РН А, РН В).

Таким образом, противорецидивная терапия ренальной инфекции как мера профилактики прогрессирования ТИПП эффективна лишь у пациентов на ранних (РН А и РН В) стадиях ТИБП, что подтверждается снижением количества и длительности обострений ренальной инфекции.

Проведенная оценка эффективности противорецидивной терапии ренальной инфекции обосновывает возможность использования данного медикаментозного подхода к профилактике прогрессирования ТИПП у пациентов на ранних стадиях ТИБП.

Проведенные исследования обосновывают необходимость профилактики прогрессирования ТИПП у детей с ТИБП и поиск новых методов профилактики рецидивов ренальной инфекции у детей. ■

Литература

- Изнатова М. С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции // Нефрология и диализ. 2005. Т. 4, № 7. С. 428–434.
- Center for Disease Control and Prevention: CDC Growth Charts: U.S. <http://www.cdc.gov/nchs/about/maior/nhanes/growthcharts/background.htm> (2008).
- Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2005. Vol. 67. P. 2089–2100.

- Шишкин А. Н. Тубулоинтерстициальные заболевания почек // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 1. С. 25–28.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). М.: Медицина, 2010. Т. 1 (часть 2). 633 с.
- Маковецкая Г. А., Тасилина Е. С., Борисова О. В. Функциональный портрет почки при тубулоинтерстициальных поражениях у детей // Нефрология. 2003. № 2. С. 55–61.
- Lorz C., Justo P., Subira D. et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress // *J Am Soc Nephrol*. 2004. V. 15 (2). P. 380–389.
- Вялова А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 122–127.
- Лопаткин Н. А. (ред.) Урология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- Пекарева Н. А., Пантелева Е. Ю., Лоскутова С. А., Чупрова А. В. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия. 2008. № 3. С. 31–36.
- Edwin A. S. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective // *Pediatr Radiol*. 2008. Vol. 38. P. 76–82.
- Jose M. P. S., Jose S. S. D., Eleonora M. L. et al. Independent risk factors for renal damage in a series of primary vesicoureteral reflux: A multivariate analysis // *Nephrology*. 2009. Vol. 14 (2). P. 198–204.
- Soylu A., Demir B. K., Ti. rkmn M. et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux // *Pediatr Nephrol*. 2008. Vol. 23 (12). P. 2227–2232.
- Chertin B., Natsheh A., Fridmans A. et al. Renal scarring and urinary tract infection after endoscopic correction of vesicoureteral reflux // *J. Urol*. 2009. Vol. 182 (4). P. 1706–1707.
- Жетищев Р. А., Мамбетова А. М. Диспластические фенотипы у больных с врожденными аномалиями органов мочевой системы / Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, посв. 85-летию академика РАМН В. А. Таболина. Москва, 16–18 июня. 2011. С. 81.
- Бухарин О. В., Вялова А. А., Гриценко В. А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей // Российский педиатрический журнал. 2003. № 2. С. 42–47.

- Hagerty J., Maizels M., Kirsch A. et al. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection // *J. Urol*. 2008. Vol. 72 (1). P. 72–78.
- Вялова А. А., Гриценко В. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003. С. 21–31.
- Haberlik A. Detection of low-grade vesicoureteral reflux in children by color Doppler imaging mode // *Pediatr. Surg. Int*. 1997. V. 12 (1). P. 38–43.
- Карабаева А. Ж., Каюков И. Г., Есаля А. М., Смирнов А. В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек // Нефрология. 2006. Т. 10, № 4. С. 43–48.
- Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. № 4. С. 9–21.
- Jahnukainen T., Chen M., Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection // *Pediatr. Nephrol*. 2005. Vol. 162 (3). P. 245–253.
- Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е., Ольхова Е. Б., Цукерман Л. И., Хворостов И. Н. Факторы роста при рефлюкс-нефропатии у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3, № 2. С. 85.
- Hansson S., Dhamey M., Sigstrom O. et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection // *J Urol*. 2004. Vol. 172. P. 1071.
- Moghazi S., Jones E., Schroeppel J. et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67. P. 1515–1520.
- Паунова С. С. Рефлюкс-нефропатии. В кн.: Детская нефрология. Руководство для врачей. М. С. Игнатова (ред.). 3-е издание. М.: МИА. 2011. С. 502–511.
- Brezniceanu M. L., Liu F., Wei C. C. Attenuation of interstitial fibrosis and tubular apoptosis in db/db transgenic mice overexpressing catalase in renal proximal tubular cells // *Diabetes*. 2008; 57, p. 451–459.
- Keisukel, Hirokazu K., Shuji T. et al. Contraction of tubulointerstitial fibrosis tissue in diabetic nephropathy, as demonstrated in an in vitro fibrosis model // *Virchows Archiv*. 2007; 5, p. 911–921.
- Wang Y., Wang Y., Zheng G. et al. Ex vivo programmed ameliorate experimental Chronic Inflammatory renal disease // *Kidney Int*. 2007. V. 72. P. 290–299.
- Eriksen B. O., Ingebretsen O. C. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age // *Kidney Int*. 2006. Vol. 69. P. 375–382.
- Guan Y. Nuclear receptors link gender dimorphism of renal disease progression // *Kidney Inter*. 2006. Vol. 70. P. 1889–1890.
- Smellie J. M., Ransley P. G. Development of new renal scars: a collaborative study // *BJM*. 1985. V. 290. P. 1457–1460.