

Л. Ф. Казначеева, Н. В. Пименова, К. С. Казначеев

Новосибирский государственный медицинский университет
Красный пр., 52, Новосибирск, 630091, Россия

E-mail: lfk@mail.ru

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Проведена оценка эффективности пидотимода (имунорикс) с целью профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) и обострений хронического процесса мочевой системы у детей. Оценка эффективности проводилась на основании подсчета количества рецидивов ОРИ, их длительности, числа дней с повышенной температурой, числа обострений хронического воспалительного процесса со стороны мочевой системы. Показано достоверное значительное снижение эпизодов ОРИ, продолжительности заболевания, значительного сокращения количества дней с повышенной температурой, уменьшение количества симптоматических средств, применяемых для купирования симптомов ОРИ. Отмечен хороший профилактический эффект, сохраняющийся после окончания профилактического курса.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, респираторные заболевания, пидотимод.

Эпидемиологические исследования последних лет показали высокую распространенность инфекции мочевой системы в детской популяции, в том числе пиелонефрита, что превращает проблему диагностики и лечения микробно-воспалительных заболеваний почек и органов мочевого выделения из чисто нефрологической в проблему общепедиатрическую [1].

Инфекция мочевой системы – микробное инфицирование органов мочевой системы без указания уровня поражения и определения характера воспалительного процесса, связанного с этим инфицированием [2]. Мочевой тракт и почки здорового ребенка свободны от микрофлоры, лишь периуретральная зона и дистальный отдел уретры заселены различной аэробной и анаэробной флорой. Таким образом, в норме моча стерильна, если исключена ее контаминация при взятии. За феноменом бактериурии могут скрываться два относительно самостоятельных, но патогенетически связанных процесса: инфицирование органов мочевой системы и инфекционно-воспалительный

процесс определенной локализации, причем последний возникает как результат ответной реакции макроорганизма на внедрение уропатогенов [3].

Инфекция мочевой системы (ИМС) подразделяется на патологию, при которой в процесс вовлекается почечная паренхима (пиелонефрит) и инфекционный процесс, ограниченный нижними мочевыми путями (цистит). От 10 до 20 % случаев инфекции мочевыводящих путей не удается классифицировать. Особую группу составляют обструктивные и рефлюкс-нефропатии, при которых инфекционный процесс является вторичным по отношению к существующей аномалии строения мочевой системы.

Пиелонефрит – неспецифический микробно-воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной ткани и собирательной системе почек с вовлечением в патологический процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов [4]. Согласно эпидемиологическим исследованиям 80-х гг., распространенность пиелонефрита среди детского населения колебалась от 0,4 до 5,4 % [5].

В последние годы его частота имеет тенденцию к возрастанию, особенно у лиц раннего возраста [1; 6].

При обсуждении проблемы пиелонефрита у детей необходимо указать на факторы риска его развития [7]. Первая группа – факторы, обуславливающие инфицирование почек уропатогенами: функциональные и органические расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (запор, синдром мальабсорбции, декомпенсированный дисбиоз кишечника), рецидивирующие кишечные инфекции, паразитарные и глистные инвазии, частые респираторные вирусные и бактериальные инфекции, наличие хронических очагов инфекции. Вторая группа – это факторы, способствующие фиксации микроорганизмов в почечной ткани и препятствующие ее санации: наследственная детерминация рецепторов для потенциальных возбудителей пиелонефрита (особенности HLA антигенов, сочетание A2 – A10, B13 – B15, A2 – B16, A9 – B13), нарушение ренальной уродинамики (дискинезии мочевыводящих путей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, обменные нарушения). Третья группа – факторы, благоприятствующие возникновению и поддержанию инфекционно-воспалительного процесса в почках (персистенция вирусов в почечной ткани, дизметаболические нефропатии, рефлюкс).

Факторы первой группы обеспечивают периодическое возникновение случаев инфицированности органов мочевой системы у ребенка, проявляясь различными видами бактериурии. Возникшая ситуация либо купируется (самопроизвольно или при адекватной коррекции), либо осложняется при наличии у ребенка факторов риска второй группы, поскольку снижение эффективности гидродинамических и других санационных механизмов в почке способствует фиксации патогенов на рецепторах уроэпителия и размножению бактерий. Эти явления потенцируют факторы третьей группы, которые позволяют микроорганизмам длительно персистировать в паренхиме почек.

Этиологическая структура при пиелонефрите представлена условно-патогенными микроорганизмами. В 2000–2001 гг. в нескольких городах России проведено исследование, согласно результатам которого у детей с хроническим пиелонефритом и ИМС доминирующее положение занимали

бактерии семейства Enterobacteriaceae (80,6 %) с явным лидерством *E. coli*. Кишечная палочка обнаружена у 53 % больных, с колебаниями от 41,3 до 83,3 % случаев в различных центрах. Далее по частоте встречаемости отмечены *Proteus* spp. (8,5 %), *Enterococcus* spp. (8,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (8,0 %), *Enterobacter* spp. (5,7 %), *Pseudomonas* spp. (5,4 %), *Staphylococcus aureus* (3,7 %). Кроме того, патологический процесс в почках и мочевых путях может быть инициирован микобактериями туберкулеза, грибами рода *Candida*, казуистически простейшими (при амебиазе, лямблиозе) и даже гельминтами, в частности шистосомами, филяриями. Существенное значение в формировании ренальной инфекции отводится паразитированию в почечной ткани вирусов, хламидий, микоплазм и L-форм бактерий, персистенция которых способствует пролонгации тубулоинтерстициального воспаления [8; 9].

В основе патогенеза пиелонефрита лежат паразито-гостальные взаимоотношения, характер которых зависит как от состояния иммунобиологической реактивности (восприимчивости) макроорганизма, так и биоагрессивного потенциала (уропатогенности) инфекционных агентов [10]. Дети более подвержены инфекции в силу возрастной незрелости иммунной системы, механизмов колонизационной резистентности, лабильности нейроэндокринной регуляции, «низкого порога» компенсаторных возможностей и ряда других причин.

Однако повышенную восприимчивость организма к различным инфекционным агентам, свойство инфекции мочевой системы иметь рецидивирующее течение и хронизацию объясняют также способностью патогенных и потенциально-патогенных микроорганизмов успешно противостоять действию эффекторных звеньев гуморального и клеточного иммунитета макроорганизма, что позволяет им не только преодолевать барьеры его иммунобиологической защиты, колонизировать различные органы и ткани, но и длительно персистировать в них [11].

Проникновение микроорганизмов в органы мочевой системы может происходить по крайней мере тремя путями: контактным (из околоанальной области при несоблюдении гигиенических приемов ухода за гениталиями, при трансуретральной катете-

ризации мочевого пузыря), уриногенным (с ретроградным током мочи из инфицированных нижних отделов урогенитального тракта) и лимфогематогенным (из экстра-ренальных очагов инфекции и кишечника).

Пиелонефрит – это стадийный патологический процесс, проявляющийся тубулоинтерстициальным воспалением с периодическими атаками бактериальной инфекции. Доминирование в этиологической структуре ИМС энтеробактерий и энтерококков, относящихся к аутофлоре человека, позволяет рассматривать его как эндогенную инфекцию [10].

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

Лимфогематогенный путь инфицирования в настоящее время рассматривается как наиболее вероятный [10]. В данном случае источником уропатогенов следует считать представителей биоценоза кишечника, в котором при снижении колонизационной резистентности могут накапливаться представители условно-патогенной флоры с формированием кишечного дисбаланса.

Первым шагом в развитии пиелонефрита является формирование уропатогенами эндогенного источника инфекции. На этом этапе действие различных экзогенных и эндогенных (иммунодефицит, нейрогенные расстройства, гормональный дисбаланс) факторов на организм ребенка приводит к нарушению его иммунобиологических барьеров. Снижению иммунобиологической резистентности и формированию в макроорганизме эндогенного источника инфекции (преморбидный этап) способствует ряд предрасполагающих факторов, например частые контакты ребенка с возбудителями инфекции мочевой системы, наличие у ребенка предшествующих дисбиотических нарушений кишечника.

Уропатогены мигрируют в уротракт (почки), определяя этап транслокации. Причем энтеробактерии и энтерококки – типичные возбудители пиелонефрита, как правило, транслоцируются в почки из кишечника,

где они аккумулированы в большом количестве. Прорывая иммунобиологические барьеры макроорганизма, уропатогены попадают в лимфокровеносное русло и гематогенным путем инфицируют почечную паренхиму. При этом наиболее значимыми пусковыми факторами являются стрессовые (физические, химические, биологические, психоэмоциональные) воздействия на макроорганизм, которые независимо от своей природы интенсифицируют процесс бактериальной транслокации: применительно к кишечной микрофлоре – в мезентериальные лимфатические узлы, а также вены портальной системы с последующей генерализованной диссеминацией по организму.

Уропатогены, попавшие в почки, оккупируют ее тканевые структуры (этап колонизации). Известно, что стафилококки задерживаются в корковом веществе почек, тогда как энтеробактерии и энтерококки проникают в мочу и адгезируются на уроэпителии тубулярного аппарата и чашечно-лоханочной системы почек. Последнему способствуют имеющиеся у ребенка нарушения пассажа мочи, обусловленные морфофункциональными причинами изменения внутривисцеральной уродинамики (аномалии органов мочевой системы, пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс, обструкции и дистонии мочеточников, нейрогенный мочевого пузыря и др.).

Уропатогены, вырабатывая гистоповреждающие субстанции (токсины, метаболиты), индуцируют в макроорганизме воспалительную реакцию и вызывают дезорганизацию ренальной ткани (этап альтерации).

При благоприятном течении ИМС или в результате эффективности проводимой терапии уропатогены элиминируются из органов мочевой системы (этап санации), а при неблагоприятном исходе продолжают персистировать в почках и других отделах уротракта [10].

Клиническая картина пиелонефрита достаточно полиморфна и неспецифична, поэтому диагноз заболевания устанавливается только после комплексного клинико-лабораторного, рентген-урологического и инструментального исследований. У больных пиелонефритом наблюдается ряд симптомов неспецифического характера. В частности, ухудшается общее состояние, появляются вялость, слабость, утомляемость, нарушается сон, снижается аппетит, отмечается

головная боль, а также ряд других неспецифических симптомов.

Первичный пиелонефрит развивается при отсутствии признаков внутри- и внепочечных аномалий мочевой системы и обменных нефропатий, способствующих нарушению уродинамики, почечной лимфо- и гемодинамики. Вторичный пиелонефрит возникает на фоне органических или функциональных изменений гемо- и / или уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нефроптоз, гидронефроз) или обменных нефропатий.

Хронический пиелонефрит диагностируется при сохранении признаков активности заболевания дольше 6 мес. от его начала или при наличии не менее двух рецидивов за этот период. Хронический пиелонефрит может иметь рецидивирующее и латентное течение. Для рецидивирующего течения болезни характерны периоды обострения, которые проявляются мочевым (лейкоцитурия, бактериурия) и клиническими (повышение температуры, болевой синдром) симптомами заболевания. Латентное течение характеризуется только мочевым синдромом различной степени выраженности.

В зависимости от активности заболевания различают активную стадию, стадию частичной или полной клинико-лабораторной ремиссии. Под частичной клинико-лабораторной ремиссией понимают такой период болезни, когда нет клинических проявлений, но сохраняется мочевой синдром. В стадию полной клинико-лабораторной ремиссии не отмечается как клинических, так и лабораторных признаков болезни.

В соответствии с результатами изучения распространенности врожденных и приобретенных болезней мочевой системы к группе риска по развитию нефропатий отнесены дети, часто болеющие ОРВИ (более 3–5 раз в год), имеющие хронические очаги инфекции, перенесшие кишечную инфекцию, скарлатину, гнойную ангину, и дети с отягощенной наследственностью (родители или родственники страдают болезнями мочевой системы).

Острые респираторные инфекции (ОРИ) нередко являются причиной обострения хронического пиелонефрита, особенно у детей раннего возраста. Кроме того, при возникновении интеркуррентных заболеваний возникает необходимость назначения курса уросептиков, что приводит к подавлению

иммунитета и формированию порочного круга, обуславливающего рецидивы как основного, так и интеркуррентного заболеваний.

Помимо воздействия на факторы риска, важнейшим аспектом реабилитации детей с хроническими воспалительными заболеваниями является рациональная иммунокоррекция. С этой целью в педиатрической практике широко применяются бактериальные лизаты, адаптогены, микроэлементы, витамины, иммунные препараты, воздействующие на клеточное или гуморальное звено иммунитета и фагоцитоз [12; 13].

Цель исследования – определить эффективность использования пидотимода (имунорикс) с целью профилактики ОРИ и обострений хронического процесса мочевой системы у детей.

Материал и методы

В 2008–2010 гг. проведено открытое неконтролируемое исследование эффективности применения имунорикса (пидотимода) у детей с хроническим пиелонефритом.

Препарат имунорикс («Polichem, S.A.», Люксембург) представляет собой высокоочищенную синтетическую субстанцию пептидной структуры, воздействующую одновременно на несколько звеньев иммунного ответа. По механизму действия можно выделить несколько звеньев, таких как активация фагоцитов, нейтрофилов, цитотоксической функции НК-клеток, стимуляция выработки Т и В-лимфоцитов, нормализация соотношения между Т-хелперами и Т-супрессорами, продукции лимфокинов (IL-2) и экспрессии специфических рецепторов лимфоцитами, выработки гамма-интерферона, образования антител (секреторного IgA). Следует отметить, что пидотимод реализует свои эффекты на разных этапах: в острой фазе заболевания и период реконвалесценции, в период между повторными острыми респираторными заболеваниями как бактериальной, так и вирусной природы. Кроме того, отсутствие лекарственного взаимодействия позволяет принимать пидотимод в составе комплексной терапии с антибиотиками, жаропонижающими и другими препаратами [14; 15]. После перорального употребления пидотимод быстро всасывается: пик содержания вещества в плазме крови достигается через 1,5 ч после

приема, биодоступность составляет 43–45 % независимо от дозы, период полураспада 4 ч, выведение с мочой 95 %. После повторного введения препарата не обнаруживается эффекта кумуляции или самоиндукции.

В группу исследования включили 23 пациента в возрасте от 4 до 6 лет, из них 13 мальчиков и 10 девочек. Критерием включения послужили острые респираторные заболевания не менее 5 раз в год за период в один год, предшествующий включению в исследование. Диагноз хронического пиелонефрита установлен на основании клинических симптомов (интоксикационный синдром, дизурические явления, болевой синдром), лабораторных (мочевой синдром) и рентгенологических методов обследования. У 5 больных (21,7 %) пиелонефрит развился на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, у 20 больных (87 %) сопутствующим диагнозом была дизметаболическая нефропатия.

Использовали две схемы применения пидотимода: профилактические курсы в течение 30–60 дней 2 раза в год и в составе комплексной терапии больного с ОРИ в течение 15 дней. Другие группы препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, не применялись. Наблюдение продолжалось в течение 36 мес.

Родители всех лиц, включенных в исследование, информированы о сущности научной работы, все они подписали согласие на участие в исследовании и использовании персональных данных.

Оценка эффективности профилактического лечения проводилась на основании подсчета количества рецидивов ОРИ, их длительности, числа дней с повышенной температурой, числа обострений хронического воспалительного процесса со стороны мочевой системы.

Статистическая обработка данных проведена методами вариационной статистики с использованием традиционных параметров.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ полученных данных показал значительное снижение случаев заболеваний, обусловленных ОРИ, с 6–8 до 1–2 эпизодов в год, продолжительности болезни с 7–14 до 5–6 дней, значительного сокращения коли-

чества дней с повышенной температурой с 3–5 до 1–3, уменьшение количества симптоматических средств, применяемых для ликвидации симптомов ОРИ ($p < 0,05$). Контрольные исследования мочи не выявляли патологических изменений, признаков рецидива воспалительного процесса мочевыделительной системы не зарегистрировано. Следовательно, наблюдается хороший профилактический эффект, сохраняющийся после окончания профилактического курса.

Таким образом, у детей, страдающих хроническим пиелонефритом, склонных к частым ОРИ, установлено положительное профилактическое воздействие имунорикса. Известно, что препарат стимулирует и регулирует клеточный и гуморальный иммунитет в условиях иммунодефицита. Действие на Т-клеточный иммунитет обеспечивается тем, что пидотимод усиливает активность естественных киллеров и активирует фагоцитоз. Действие на гуморальный иммунитет определяется тем, что он увеличивает продукцию цитокинов. Таким образом, использование пидотимода в составе комплексной терапии пациентов, страдающих пиелонефритом, позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на больного, предупредить развитие сопутствующих респираторных заболеваний, удлинить период ремиссии основной патологии.

Список литературы

1. Соматические болезни у детей / Под ред. М. С. Игнатовой. М.; Оренбург, 2002.
2. Серова Г. А., Паунова С. С. Инфекция мочевой системы у детей // Нефрология и диализ. 2007. № 1. С. 86–90.
3. Малаховский Ю. Е., Савинич Е. В., Макарец Б. Г., Педанова Е. А. О некоторых подходах к диагностике и терапии инфекций мочевыводящих путей у детей // Педиатрия. 1998. № 3. С. 100–104.
4. Детская нефрология / Под ред. М. С. Игнатовой. М., 2011.
5. Игнатова М. С., Фокеева В. В., Дегтярева Э. М. и др. Принципы организации детской нефрологической службы на современном этапе // Педиатрия. 1989. № 5. С. 63–68.
6. Юшко Е. И. Инфекция мочевыводящих путей: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, исходы и профилактика // Урология. 2008. № 2. С. 57–64.

7. Бухарин О. В., Вялкова А. А., Гриценко В. А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей // Рос. пед. журн. 2003. № 2. С. 42–47.
8. Мальцев С. В., Сафина А. И., Юдина Е. В. Антибактериальная терапия пиелонефрита у детей // Педиатрия. 2008. № 4. С. 130–135.
9. Страчунский Л. С., Рафальский В. В., Сехин С. В., Абрарова Э. Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей // Урология. 2000. № 2. С. 8–15.
10. Гриценко В. А., Ляшенко И. Э., Гордиенко Л. М., Вялкова А. А., Бухарин О. В. Информативность маркеров персистенции *Escherichia coli* при бактериологической диагностике хронического пиелонефрита у детей // Микробиология. 1996. № 3. С. 80–83.
11. Бухарин О. В. Персистенция патогенных бактерий. М., 1999.
12. Коровина Н. А., Чебуркин А. В., Заплатников А. Л., Захарова И. Н. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей. М., 1998.
13. Таточенко В. К. Препараты для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вопр. соврем. педиатрии. 2004. Т. 3, № 4. С. 112–114.
14. Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the Management of Recurrent Pharyngotonsillar Infections in Childhood // *Arzneimittelforschung*. 1994. Vol. 44, № 12A. P. 1511–1516.
15. Burgio G. R., Marseglia G. L., Severi F., Benedetti De F., Masarone M., Ottolenghi A., Pagliano L., Serra U., Nespoli L. Immunoactivation by Pidotimod in Children with Recurrent Respiratory Infections // *Arzneimittelforschung*. 1994. Vol. 44, № 12A. P. 1525–1529.

Материал поступил в редколлегию 15.10.2011

L. F. Kaznacheeva, N. V. Pimenova, K. S. Kaznacheev

PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

To determine the effectiveness of pidotimod to prevent acute respiratory infection (ARI) of chronic process and the urinary system. Evaluating the effectiveness of prophylactic treatment was based on counting the number of relapses ARI, their duration, the number of days with fever, number of exacerbations of chronic inflammation of the urinary system. Analysis of the data showed a significant reduction in episodes of ARI, the duration of the disease, a significant reduction in the number of days with high temperatures, reducing the number of symptomatic drugs used to relieve symptoms of ARI. Marked by a good prophylactic effect, persisting after prophylactic.

Keywords: children's, pyelonephritis, acute respiratory infection, pidotimod.