

Противорецидивная терапия у детей с хроническим вторичным пиелонефритом: оценка эффективности и обоснование дифференцированного подхода

А.В. Еремеева¹, В.В. Длин²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis: evaluation of effectiveness and rationale for a differentiated approach

A.V. Eremeeva¹, V.V. Dlin²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University

В настоящее время единой системы противорецидивного лечения пиелонефрита у детей не существует.

Цель исследования. Оценка целесообразности назначения и эффективности различных схем противорецидивной терапии для предотвращения обострений заболевания у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 158 детей с хроническим вторичным пиелонефритом в возрасте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 (17,7%) мальчиков. Дети были распределены в следующие группы: группа А (n=32) — фуразидин 14 дней, противорецидивная терапия через 12 мес; группа Б (n=34) — фуразидин 14 дней, далее канефрон 1 мес, противорецидивная терапия через 12 мес; группа В (n=34) — канефрон 3 мес, противорецидивная терапия через 12 мес; группа Г (n=30) — фуразидин 14 дней, далее канефрон 1 мес, противорецидивная терапия через 6 мес; группа Д (n=28) — фуразидин 14 дней, противорецидивная терапия не проводилась.

Результаты. Установлено, что частота рецидивов хронического вторичного пиелонефрита за 24 мес наблюдения в группе А составила 28,1% (n=9), в группе Б — 14,7% (n=5), в группе В — 20,5% (n=7), в группе Г — 10% (n=3), в группе Д — 42,9% (n=12). Сроки реализации рецидива хронического вторичного пиелонефрита были различными, с наибольшим приростом доли пациентов с обострениями в период от 6 до 12 мес. Средняя частота рецидивов в год в катамнезе у всех (n=158) детей составила 1,4 [1,2; 1,6], за время проспективного наблюдения отмечено статистически значимое (p=0,001) снижение частоты рецидивов до 0,36 [0,2; 0,79].

Заключение. Полученные данные подтверждают целесообразность противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, противорецидивная терапия, Канефрон, фуразидин.

Для цитирования: Еремеева А.В., Длин В.В. Противорецидивная терапия у детей с хроническим вторичным пиелонефритом: оценка эффективности и обоснование дифференцированного подхода. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 41–49. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–6–41–49

Currently, there is no unified system of anti-relapse treatment of pyelonephritis in children.

Purpose. To assess the feasibility of prescribing and effectiveness of various anti-relapse therapy regimens to prevent exacerbations of the disease in children with chronic secondary pyelonephritis.

Materials and Methods. The study involved 158 children with chronic secondary pyelonephritis aged 2 to 14 years, including 130 (82.3%) girls and 28 boys (17.7%). The children were divided into the following groups: Group A (n=32) — furazidone — 14 days, anti-relapse therapy after 12 months; Group B (n=34) — furazidone — 14 days, then — Canephron 1 month, anti-relapse therapy after 12 months; Group C (n=34) — Canephron 3 months, anti-relapse therapy after 12 months; Group D (n=30) — furazidone — 14 days, then — Canephron 1 month of anti-relapse therapy after 6 months; Group E (n=28) — furazidone — 14 days of anti-relapse therapy was not performed.

Results. It was found that the recurrence rate of chronic secondary pyelonephritis for a 24-month follow-up in Group A was 28.1% (n=9), in Group B, 14.7% (n=5), in Group C, 20.5% (n=7), in Group D, 10% (n=3), in Group E, 42.9% (n=12). The timing of relapse of chronic secondary pyelonephritis was different, with the largest increase in the proportion of patients with exacerbations in the period from 6 to 12 months. The average recurrence rate per year in the catamnesis in all children (n=158) was 1.4 [1.2–1.6], during the prospective follow-up, a statistically significant (p=0.001) decrease in the recurrence rate to 0.36 [0.2–0.79] was noted.

Conclusion. The data obtained confirm the feasibility of anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis.

Key words: children, pyelonephritis, anti-relapse therapy, Canephron, furazidone.

For citation: Eremeeva A.V., Dlin V.V. Anti-relapse therapy in children with chronic secondary pyelonephritis: evaluation of effectiveness and rationale for a differentiated approach. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(6): 41–49 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–6–41–49

© Еремеева А.В., Длин В.В., 2023

Адрес для корреспонденции: Еремеева Алина Владимировна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–2892–4665
e-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–3050–7748
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Своевременная и адекватная антибактериальная терапия рецидива пиелонефрита позволяет снизить распространенность микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани. Разработка мероприятий по снижению частоты рецидивов у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек привлекает особое внимание ученых [1, 2]. Применение оптимальных схем противорецидивного лечения при пиелонефрите позволит уменьшить частоту обострений, что снизит выраженность фиброзирующих процессов в почечной паренхиме, предотвратит формирование новых очагов нефросклероза и снизит темпы прогрессирования хронической болезни почек [3–5].

В зарубежной литературе можно встретить большое количество исследований, посвященных применению длительных курсов различных антибактериальных препаратов в низких дозах в качестве противорецидивной терапии у пациентов с рецидивирующим течением пиелонефрита [6]. В мировой педиатрической практике наиболее распространено применение низких дозировок амоксициллина, в том числе в комбинации с клавулановой кислотой, а также триметоприма в качестве монотерапии или в комбинации с сульфаметоксазолом (ко-тримаксозол) [3, 7]. По результатам одного из последних системных обзоров, в котором сравнивали эффективность различных схем противорецидивной терапии, подтверждена эффективность применения малых доз антибактериальных препаратов для снижения риска рецидива пиелонефрита у пациентов после первого эпизода заболевания и больных хроническим вторичным пиелонефритом [5]. В то же время S.S. Alsubaie с соавт. (2019) [8] делают выводы, что эффективность применения антибактериальных препаратов для профилактики рецидивов пиелонефрита остается неясной в связи с невозможностью обобщения результатов неоптимально спланированных клинических испытаний. Несмотря на наличие большого количества исследований, вопрос целесообразности назначения антибиотиков и уросептиков с целью профилактики рецидивов пиелонефрита остается предметом дискуссий [9]. Эффективность такой профилактики поставлена под сомнение в ряде систематических обзоров, в том числе опубликованных членами Кокрановского сотрудничества (Cochrane Collaboration). Немаловажную проблему представляет также рост устойчивости патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам с появлением полирезистентных штаммов [10, 11].

На территории стран СНГ, а также в ряде стран Восточной Европы для профилактики инфекций мочевой системы доступен к применению фуразидин [12]. Фуразидин — производное нитрофурана, обладает значительно лучшей переносимостью, чем нитрофуран. Для фуразидина характерна и наиболее высокая максимальная переносимая доза среди

всех препаратов нитрофуранового ряда (2000 мг/кг при однократном введении препарата внутривенно в опытах на мышах) [13]. При приеме внутрь фуразидин всасывается путем простой диффузии в тонкой кишке, преимущественно в подвздошной, а затем метаболизируется в печени. С мочой выделяется около 6% неизмененного препарата, при этом его концентрация в моче превышает бактериостатическую.

Другим способом профилактики инфекций мочевой системы является использование препаратов растительного происхождения. Относительно широко исследовано применение сока клюквы. В двух работах продемонстрирована эффективность препаратов из сока клюквы с повышенным содержанием проантоцианидинов в снижении частоты рецидивов инфекций мочевой системы [14, 15]. Вместе с тем выполненный в это же время систематический обзор Кокрановского сотрудничества показал, что использование клюквенного сока не снижало общего числа пациентов, у которых течение инфекции мочевой системы приняло рецидивирующий характер [16]. Однако более поздний систематический обзор продемонстрировал эффективность препаратов из клюквы по сравнению с плацебо по снижению частоты рецидивов пиелонефрита [17].

К фитопрепаратам, получившим широкое распространение, относится также Канефрон Н — комбинированное растительное средство, в состав которого входит порошок травы золототысячника (*Centaurei herba*), порошок корня любистока (*Levisticum radix*) и порошок листьев розмарина (*Rosmarini folium*); в состав раствора входят экстракты этих растений [18]. Согласно данным ряда исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*, препарат Канефрон Н сочетает в себе противовоспалительное, спазмолитическое, антиадгезивное и антиноцицептивное действия, а также обладает мягким мочегонным свойством [19, 20]. Канефрон Н разрешен к применению в 28 странах, включая Российскую Федерацию и Германию. Проведено более 10 исследований по оценке эффективности препарата Канефрон Н в профилактике рецидивов инфекций мочевой системы у детей. В исследованиях он показал высокую безопасность применения, хорошую переносимость, эффективность для лечения при остром цистите и комбинированной терапии инфекции мочевой системы [21, 22].

В настоящее время необходимо определить критерии назначения, кратность и схемы противорецидивной терапии для пациентов с рецидивирующим течением хронического вторичного пиелонефрита.

Цель исследования: оценка целесообразности назначения и эффективности различных схем противорецидивной терапии для предотвращения обострений заболевания у детей с хроническим пиелонефритом.

Характеристика детей и методы исследования

Нами проведено проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах. Всех пациентов включали в исследование на момент рецидива хронического вторичного пиелонефрита. Рецидивом считали появление на фоне ремиссии хронического вторичного пиелонефрита клинико-лабораторных признаков пиелонефрита (повышение температуры тела; мочевого синдрома в виде лейкоцитурии, бактериурии; нейтрофильный лейкоцитоз в общем анализе крови). В настоящей статье отражено продолжение работы, изложенной авторами в предыдущих публикациях от 2019–2020 г. В ней представлены новые группы пациентов: группа с использованием в качестве противорецидивной терапии препарата Канефрон Н на протяжении 1 мес и проведением повторных курсов через 6 мес, а также сравнение с группой, в которой противорецидивная терапия не проводилась. Кроме того, увеличился общий период наблюдения за детьми, включенными в исследование, который составил 24 мес.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям рецидива хронического вторичного пиелонефрита, возраст от 2 до 14 лет, возможность участия в проспективном исследовании, согласие родителей или законных представителей пациента и самих пациентов подросткового возраста на участие в исследовании. **Критерии исключения:** смена стартовой антибактериальной терапии, латентное течение хронического вторичного пиелонефрита, незавершение всех этапов обследования, участие в любом другом клиническом исследовании, отказ родителей или иных законных представителей и детей подросткового возраста от участия в исследовании. **Условия выбывания пациентов из исследования в период его проведения:** несоблюдение режима лечения рекомендованными для применения препаратами, отказ или невозможность продолжения наблюдения за пациентом.

В исследовании принимали участие 158 детей с хроническим вторичным пиелонефритом в воз-

расте от 2 до 14 лет, в том числе 130 (82,3%) девочек и 28 (17,7%) мальчиков. Все пациенты поступали в нефрологическое отделение Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского.

После завершения антибактериальной терапии, проводимой в течение 10–14 дней, пациентам назначали фуразидин из расчета 3–5 мг/сут, разделенных на 3–4 приема, на протяжении 14 дней и/или комбинированный препарат растительного происхождения, содержащий стандартизованные фитониринговые экстракты травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) в возрастных дозировках (дети 2–6 лет — по 15 капель 3 раза в день; 7–12 лет — по 25 капель 3 раза в день). Распределение детей на группы в зависимости от схемы противорецидивной терапии представлено на рис. 1.

Пациенты группы А ($n=32$) получали фуразидин на протяжении 14 дней. В отсутствие рецидива в течение 12 мес от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия фуразидином на протяжении 14 дней.

В группе Б ($n=34$) пациенты получали фуразидин на протяжении 14 дней, затем в течение 1 мес Канефрон в возрастных дозировках. В отсутствие рецидива в течение 12 мес от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия фуразидином на протяжении 14 дней, после этого в течение 1 мес канефрон в возрастных дозировках.

Пациентам группы В ($n=34$) проводилась терапия Канефроном в возрастных дозировках в течение 3 мес. В отсутствие рецидива в течение 12 мес от момента включения в исследование проводилась противорецидивная терапия Канефроном в течение 3 мес.

В группе Г ($n=30$) терапия фуразидином осуществлялась на протяжении 14 дней, затем в течение 1 мес Канефрон в возрастных дозировках. В отсутствие рецидива в течение 6 мес от момента включения в исследование пациентам группы Г проводили противорецидивный курс терапии: фуразидин на протяжении 14 дней, затем в течение 1 мес Канефрон в возрастных дозировках.

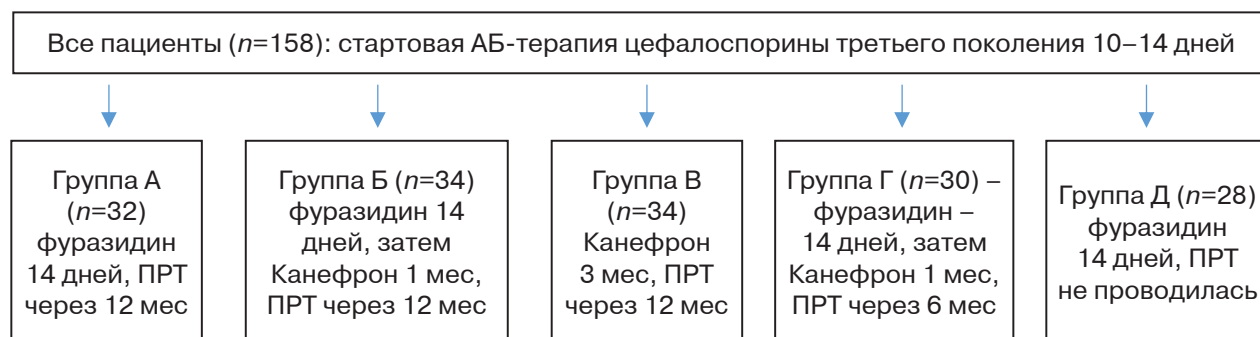


Рис. 1. Распределение детей на группы в зависимости от схемы противорецидивной терапии.

АБ-терапия — антибактериальная терапия; ПРТ — противорецидивная терапия.

Fig. 1. Distribution of children into groups depending on the scheme of anti-relapse therapy.

Пациенты из группы Д ($n=28$) получали фуразидин на протяжении 14 дней. Повторные курсы противоречивой терапии не проводились.

В качестве дополнительной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря использовался режим регулярных принудительных мочеиспусканий (каждые 2–3 ч в дневные часы), пантогам (25–50 мг/кг/сут в 3 приема на 1 мес, 2 раза в год) или пикамилон (40–100 мг/сут в 3 приема, на 1 мес, 2 раза в год). Пациентам с обменными нефропатиями (оксалатная нефропатия) проводилось курсовое лечение пиридоксином (пиридоксина гидрохлорид 2–5 мг/сут 1 раз в день на 1 мес, 2 раза в год), гипооксалогенная диета.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США) и Stat-Tech v. 2.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Рос-

сия). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Сравниваемые группы детей с рецидивом хронического пиелонефрита были сопоставимы по возрасту ($p=0,38$) и гендерному составу (рис. 2). Во всех группах наблюдения преобладали девочки ($p=0,001$), что соответствовало анатомо-физиологическим особенностям, характерным для женского организма.

Частота обструктивных (органических и функциональных) нарушений уродинамики и обменной патологии у больных хроническим вторичным пиелонефритом представлена на рис. 3. По частоте обструктивных (органических и функциональных) нарушений уродинамики и обменной патологии между изучаемыми группами с хроническим вторичным пиелонефритом достоверных различий не выявлено.

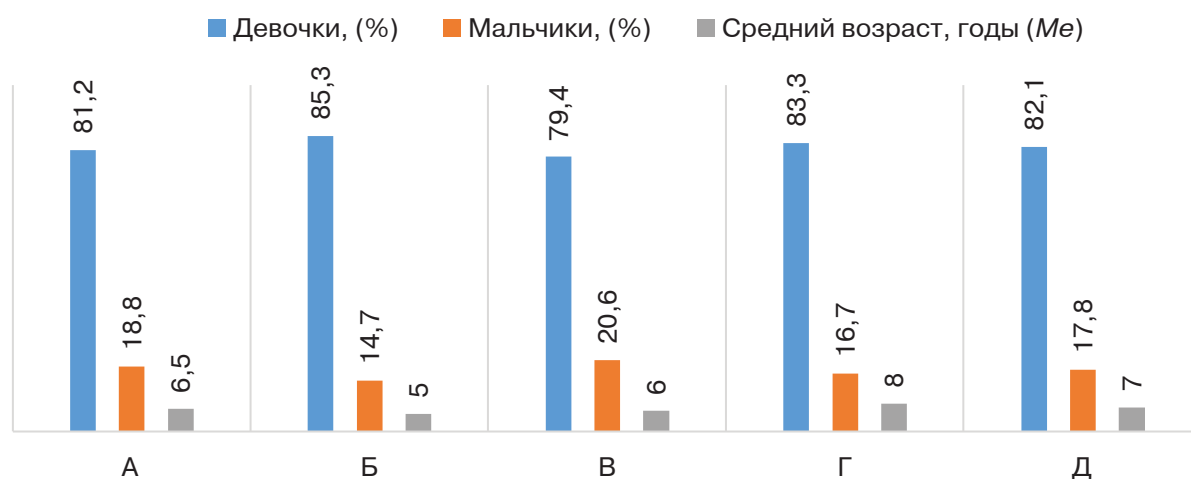


Рис. 2. Возрастной и гендерный состав обследованных детей ($n=158$) в наблюдаемых группах.

Fig. 2. Age and gender composition of children ($n=158$) in the observed groups.

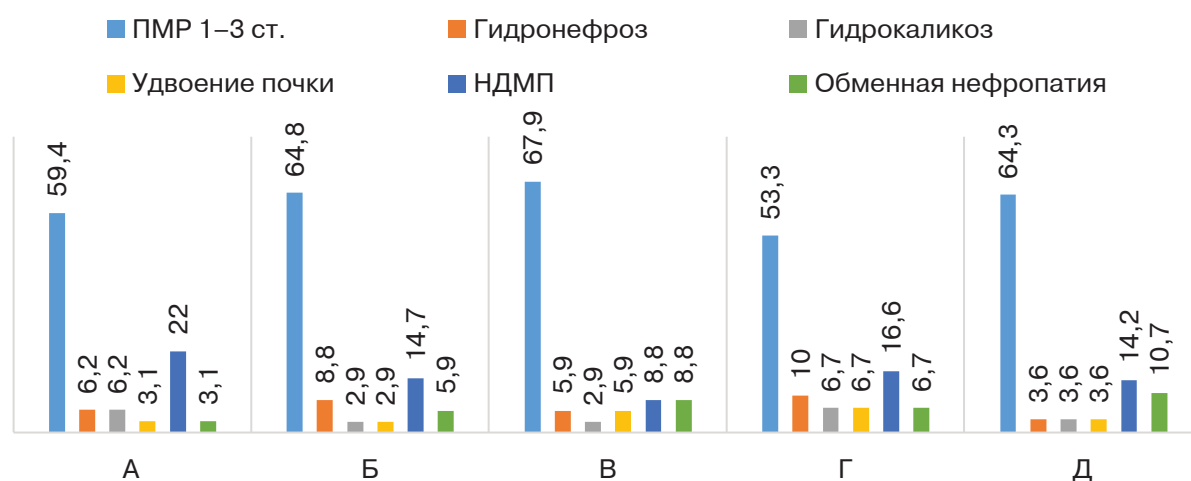


Рис. 3. Обструктивные нарушения уродинамики и обменная патология у детей ($n=158$) с хроническим вторичным пиелонефритом, %.

ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; НДМП — нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП).

Fig. 3. Obstructive urodynamic disorders and metabolic pathology in children ($n=158$) with chronic secondary pyelonephritis, %.

У пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом на момент включения в исследование длительность заболевания статистически значимо не различалась ($p=0,7$) между изучаемыми группами, а также была сопоставима ($p=0,08$) частота рецидивов в год на момент включения в исследование (табл. 1).

Показатели (Me) маркеров воспаления и оценка азотовыделительной функции почек у детей с хроническим вторичным пиелонефритом на момент включения в исследование представлены в табл. 2. Медиана уровня креатинина в наблюдаемых группах не имела статистически значимых различий ($p=0,057$). На момент включения в исследование скорость клубочковой фильтрации была сохранена у детей во всех группах наблюдения, статистически значимых различий между изучаемыми группами не отмечалось ($p=0,83$).

На фоне антибактериальной терапии во всех группах наблюдения отмечена нормализация общего анализа крови и мочи к 5–7-м суткам лечения (Me 4,5 [3; 6] дня).

Критерием эффективности различных схем противорецидивной терапии хронического вторичного пиелонефрита считали отсутствие рецидива заболевания у детей в течение 24 мес.

Контроль общего анализа мочи проводили в декретированные сроки, в соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекции мочевыводящих путей у детей» 2015 г., утвержденными Мини-

стерством здравоохранения Российской Федерации (в первые 3 мес наблюдения 1 раз в 10 дней, затем 1 раз в месяц), а также дополнительно при появлении клинических признаков интеркуррентного заболевания или рецидива пиелонефрита. Проведена оценка сроков реализации рецидивов у детей с хроническим вторичным пиелонефритом в течение 24 мес наблюдения (табл. 3).

Частота рецидивов хронического вторичного пиелонефрита за 24 мес наблюдения в группе А составила 28,1% ($n=9$), причем наибольшее число детей с рецидивами было позднее 6 мес после включения в исследование, что может свидетельствовать о недостаточной частоте проведения противорецидивных курсов. В группе Б доля пациентов с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита составила 14,7% ($n=5$), причем временной промежуток реализации рецидива был в районе от 6 до 12 мес реже рецидивы инфекции наблюдались в промежутке от 12 до 18 мес. Следовательно, в группе Б эффективность от противорецидивной терапии была выше, чем в группе А, но частота проведения противорецидивных курсов была недостаточной. Сроки рецидивирования в группе В были аналогичны таковым в группе Б, однако доля пациентов с рецидивами хронического вторичного пиелонефрита была несколько выше 20,5% ($n=7$), что также указывает на недостаточность частоты противорецидивной терапии. Наименьшая частота рецидивов хронического вто-

Таблица 1. Длительность заболевания и количество рецидивов в год у детей с хроническим вторичным пиелонефритом ($n=158$) на момент включения в исследование

Table 1. The duration of the disease and the number of relapses per year in children with chronic secondary pyelonephritis ($n=158$) at the time of inclusion in the study

Параметр	Группа				
	А ($n=32$)	Б ($n=34$)	В ($n=34$)	Г ($n=30$)	Д ($n=28$)
Длительность заболевания, мес	44 [36; 52]	45 [38; 54]	44 [36; 52]	43 [35; 50]	42 [34; 50]
Число рецидивов	1,2 [0,7; 1,9]	1,4 [0,9; 2,2]	1,3 [0,8; 1,9]	1,2 [0,7; 1,8]	1,4 [0,9; 2,1]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]).

Таблица 2. Уровень маркеров воспаления и оценка азотовыделительной функции почек на момент включения в исследование в период рецидива хронического вторичного пиелонефрита у детей ($n=158$)

Table 2. The level of markers of inflammation and assessment of nitrogen-releasing kidney function at the time of inclusion in the study during the recurrence of pyelonephritis in children ($n=158$)

Показатель	Группа					p
	А ($n=32$)	Б ($n=34$)	В ($n=34$)	Г ($n=30$)	Д ($n=28$)	
СРБ, мг/л	33,5 [27; 41]	32,7 [29; 40]	33,1 [28; 43]	31,7 [24; 39]	32,1 [26; 40]	>0,05
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	16,4 [13; 19]	17,3 [14; 20]	16,2 [14; 20]	16,5 [14; 20]	15,7 [13; 19]	>0,05
Лейкоцитурия, ед. в п/зр	174,5 [119; 252]	158,2 [102; 200]	160 [111; 207]	155,7 [88; 195]	172,2 [109; 225]	>0,05
Креатинин крови, мкмоль/л	48,7 [39; 62]	52,8 [40; 61]	46,1 [39; 56]	49,5 [38; 64]	50,3 [38; 67]	0,057
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	99 [95; 103]	101 [95; 105]	100 [96; 102]	102 [94; 109]	98 [94; 101]	>0,05

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). СРБ — С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ричного пиелонефрита отмечена в группе Г — 10% ($n=3$), срок реализации рецидивов составил более 12 и 18 мес, что отражает максимальную эффективность применения в качестве противорецидивной терапии фуразидина 14 дней, затем в течение 1 мес Канефрона. В группе Д частота рецидивов была максимальной — 42,9% ($n=12$), сроки реализации рецидива хронического вторичного пиелонефрита были различными, с наибольшим приростом доли пациентов с обострениями в период от 6 до 12 мес. Риск рецидива в группе Г был в 4,2 раза ниже, чем у пациентов группы Д (относительный риск 4,286; 95% доверительный интервал 1,349–13,611). Полученные данные доказывают необходимость применения повторных курсов противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Последовательное использование препарата Канефрон позволяет повысить эффективность противорецидивной терапии и снизить риск рецидива хронического вторичного пиелонефрита.

Эффективность изолированного применения препарата Канефрон в течение 3 мес имеет чуть меньшую эффективность по сравнению с применением фитопрепарата в течение 1 мес, назначаемого после 14-дневного курса приема фуразидина. Это объясняется большей антимикробной активностью фуразидина. Однако более длительный курс Канефрона в течение 3 мес позволяет увеличить эффективность данной схемы противорецидивной терапии, что подтверждается в 1,4 раза более высоким риском

рецидива пиелонефрита в группе А по сравнению с группой В. Данная схема противорецидивной терапии показана пациентам с плохой переносимостью терапии фуразидином или аллергическими реакциями на данный препарат. Минимальная вероятность рецидива была в группе Г, что позволяет рекомендовать для большинства пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом проводить противорецидивную терапию 2 раза в год.

Проведено сопоставление частоты рецидивов в год до момента включения в исследование (катамнез) и в течение 24 мес проспективного наблюдения у детей с хроническим вторичным пиелонефритом (табл. 4). В течение 24 мес проспективного наблюдения у большинства пациентов рецидивы заболевания отсутствовали. Можно предположить, что снижение частоты рецидивов или их отсутствие у большинства пациентов при проспективном наблюдении обусловлено проводимой у большинства детей противорецидивной терапией хронического вторичного пиелонефрита.

Среди пациентов, имевших на момент включения в исследование до 2 рецидивов хронического вторичного пиелонефрита в год, более чем у 50% отмечено снижения частоты рецидивов. Среди пациентов с частыми обострениями хронического вторичного пиелонефрита уменьшение частоты рецидивов зафиксировано у 16,7%.

Учитывая, что в представленную группу из 158 пациентов с хроническим вторичным пиело-

Таблица 3. Число детей с хроническим вторичным пиелонефритом без рецидивов пиелонефрита в течение 24 мес наблюдения ($n=158$)

Table 3. Number of children with chronic pyelonephritis without recurrence of pyelonephritis during 24 months of follow-up ($n=158$)

Группа	До 3 мес	От 3 до 6 мес	От 6 до 12 мес	От 12 до 18 мес	От 18 до 24 мес
А ($n=32$)	32 (100)	31 (96,8)	28 (87,5)	26 (81,2)	23 (71,8)
Б ($n=34$)	34 (100)	34 (100)	31 (91,1)	29 (85,3)	29 (85,3)
В ($n=34$)	34 (100)	34 (100)	32 (94,1)	27 (79,4)	27 (79,4)
Г ($n=30$)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	29 (96,7)	27 (90)
Д ($n=28$)	26 (92,8)	23 (82,1)	19 (67,8)	17 (60,7)	16 (57,1)

Примечание. Данные представлены в виде n (%).

Таблица 4. Частота рецидивов в год на момент включения в исследование и при проспективном наблюдении у детей ($n=158$) с хроническим вторичным пиелонефритом (ХВПН)

Table 4. Recurrence rate per year at the time of inclusion in the study and with prospective follow-up in children ($n=158$) with chronic pyelonephritis

После включения в исследование	До включения в исследование		
	менее 1 рецидива ($n=97$)	1–2 рецидива ($n=44$)	3–4 рецидива ($n=17$)
Без рецидивов ХВПН ($n=122$)	90 (73,8)	31 (25,4)	1 (0,8)
1–2 рецидива ХВПН ($n=24$)	7 (29,2)	11 (45,8)	6 (25)
3–4 рецидива ХВПН ($n=12$)	—	2 (16,7)	10 (83,3)
Итого:	97 (61,4)	44 (27,8)	17 (10,8)

Примечание. Данные представлены в виде n (%). ХВПН — хронический вторичный пиелонефрит.

нефритом были включены дети, которым при проспективном наблюдении проводилась та или иная противорецидивная терапия (группы А, Б, В и Г), и дети, которым противорецидивная терапия не проводилась (группа Д), мы изучили сравнительную частоту рецидивов в год до момента включения в исследование и за время проведения исследования в зависимости от полученного противорецидивного лечения (табл. 5).

На фоне проведения различных вариантов противорецидивной терапии (группы А, Б, В и Г) у 106 (86,8%) детей рецидивы хронического вторичного пиелонефрита отсутствовали. Среди 28 пациентов группы Д у 16 (57,1%) рецидивы хронического вторичного пиелонефрита также отсутствовали, но доля больных без рецидивов была статистически значимо меньше ($p=0,011$). Обращает внимание, что у большинства детей, получавших в проспективном исследовании противорецидивную терапию, до момента включения в исследование было менее 1 рецидива в год.

Среднее число рецидивов в год в анамнезе у всех ($n=158$) детей с хроническим вторичным пиелонефритом составило 1,4 [1,2; 1,6], за время проспективного наблюдения отмечено статистически значимое ($p=0,001$) уменьшение этого показателя до 0,36 [0,2; 0,79]. Следовательно, проведение противорецидивных курсов статистически значимо снижает частоту рецидивов хронического вторичного пиелонефрита.

Из 17 пациентов, имевших на момент включения в исследования 3–4 рецидива в год, 7 были из группы Д (25% от всей группы Д) и у 4 (57,1%) из них в проспективный период было выявлено такое же число рецидивов. Сходные данные получены среди детей, получавших ранее противорецидивное лечение: у 10 пациентов (7,7% от общего числа детей в группах А, Б, В и Г) было на момент включения в исследования 3–4 рецидива в год и у 6 (60%) из них

в проспективный период выявлено такое же число рецидивов. Эти данные показывают, что проводимое противорецидивное лечение недостаточно в группе детей с частыми рецидивами пиелонефрита. Для выяснения этого выполнено сопоставление характера противорецидивного лечения у 10 пациентов с частыми рецидивами из групп А, Б, В и Г (рис. 4).

Среди детей с частыми рецидивами в анамнезе у 1 ребенка на фоне применения фуразидина на протяжении 14 дней и затем Канефрона в течение 1 мес с кратностью 2 раза в год удалось достичь длительной ремиссии в течение 24 мес проспективного наблюдения (группа Г). Отмечено снижение частоты рецидива до 1–2 раз в год у 2 детей из группы Г и 1 ребенка, получавшего фуразидин на протяжении 14 дней и затем Канефрон в течение 1 мес с кратностью 1 раз в год.

Использование изолированно фуразидина для профилактики рецидивов менее эффективно, что подтверждается наибольшей долей пациентов (50%, 3 ребенка из 6) без положительной динамики по снижению частоты рецидива среди детей группы А. Отсутствие положительной динамики также отмечено у 2 детей (33,3%, 2 ребенка из 6), получавших в течение 3 мес Канефрон с кратностью 1 раз в год. Только у 1 ребенка из группы Б (фуразидин 14 дней и затем Канефрон 1 мес с кратностью 1 раз в год) сохранилась исходная частота рецидива хронического вторичного пиелонефрита.

Заключение

Полученные результаты показывают наибольшую эффективность комбинированной терапии фуразидином и Канефроном с кратностью применения 2 раза в год. Следовательно, подтверждается положительный эффект по снижению частоты рецидива хронического вторичного пиелонефрита и пролонгирования периода ремиссии у пациентов, получающих курсы

Таблица 5. Частота рецидивов в год на момент включения в исследование и при проспективном наблюдении у детей ($n=158$) с хроническим вторичным пиелонефритом в зависимости от схемы противорецидивной терапии, n (%)

Table 5. Recurrence rate per year at the time of inclusion in the study and with prospective follow-up in children ($n=158$) with chronic pyelonephritis, depending on the anti-relapse therapy regimen, n (%)

После включения в исследование	До включения в исследование			Итого
	менее 1 рецидива ($n=97$)	1–2 рецидива ($n=44$)	3–4 рецидива ($n=17$)	
Без рецидивов группы А, Б, В и Г ($n=106$)	82 (77,4)	23 (21,7)	1 (0,9)	106 (67,3)
Без рецидивов группа Д ($n=16$)	8 (50)	8 (50)	–	16 (10,1)
1–2 рецидива группы А, Б, В и Г ($n=16$)	7 (43,7)	6 (37,6)	3 (18,7)	16 (10,1)
1–2 рецидива группа Д ($n=8$)	–	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (5)
3–4 рецидива группы А, Б, В и Г ($n=8$)	–	2 (25)	6 (75)	8 (5)
3–4 рецидива группа Д ($n=4$)	–	–	4 (100)	4 (2,5)
Итого:	97 (61,4)	44 (27,8)	17 (10,8)	158 (100)
Из них группа Д ($n=28$)	8 (28,6)	13 (46,4)	7 (25)	28 (17,7)

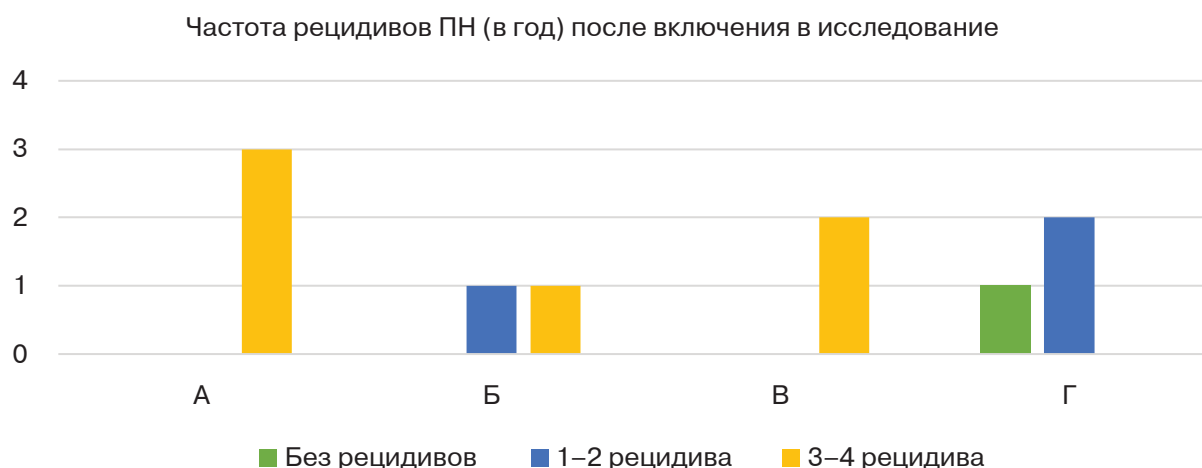


Рис. 4. Характер противорецидивного лечения у детей ($n=10$) с частыми (3–4 в год) рецидивами хронического вторичного пиелонефрита при проспективном наблюдении.

Fig. 4. The nature of anti-relapse treatment in children ($n=10$) with frequent (3–4 per year) relapses of chronic pyelonephritis with prospective follow-up).

противорецидивной терапии. Уменьшение частоты рецидива замедляет прогрессирование хронической болезни почек, что подтверждается данными по высокой степени корреляции частоты рецидивов и активности микробно-воспалительного процесса с объемом нефросклеротических изменений по результатам статической нефросцинтиграфии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. Снижение вероятности рецидива хронического пиелонефрита у пациентов, получавших фитотерапию, вероятно, обусловлено прямой и косвенной антимикробной активностью, пролонгированием этапа санации мочевой системы, антиадгезивным эффектом, диуретическим и спазмолитическим действием, а также дополнительной нефропротекторной эффективностью. Применение курсов противорецидивной терапии у детей с хро-

ническим вторичным пиелонефритом позволяет уменьшить частоту обострений, что предотвращает увеличение очагов нефросклероза и снижает темпы прогрессирования хронической болезни почек.

Таким образом, использование растительного препарата Канефрон для пролонгирования этапа санации мочевой системы или изолированное применение в качестве противорецидивной терапии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом снижает вероятность развития рецидива. Оптимальные результаты по увеличению периода ремиссии получены при проведении комбинированной терапии фуразидин + Канефрон или длительной фитотерапии Канефроном. Получены сопоставимые результаты по эффективности указанных схем, что позволяет рекомендовать их для противорецидивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chang S.L., Shortliffe L.D. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3): 379–400. DOI: 10.1016/j.pcl.2006.02.011
2. Balighian E., Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev* 2018; 39(1): 3–12. DOI: 10.1542/pir.2017–0007
3. Hewitt I.K., Pennesi M., Morello W., Ronfani L., Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics* 2017; 139(5): e20163145. DOI: 10.1542/peds.2016–3145
4. Lee J.N., Byeon K.H., Woo M.J., Baek H.S., Cho M.H., Jeong S.Y. et al. Susceptibility of the Index Urinary Tract Infection to Prophylactic Antibiotics Is a Predictive Factor of Breakthrough Urinary Tract Infection in Children with Primary Vesicoureteral Reflux Receiving Continuous Antibiotic Prophylaxis. *J Korean Med Sci* 2019; 34(21): e156. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e156
5. Williams G., Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4(4): CD001534. DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub4
6. Pigrau C., Escolà-Vergé L. Recurrent urinary tract infections: from pathogenesis to prevention. *Med Clin (Barc)* 2020; 155(4): 171–177. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.04.026
7. Brandström P., Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(3): 425–432. DOI: 10.1007/s00467–014–2854-z
8. Alsubaie S.S., Barry M.A. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract* 2019; 38(4): 441–454. DOI: 10.23876/j.krcp.19.091
9. Sorlózano-Puerto A., Gómez-Luque J.M., Luna-Del-Castillo J.D., Navarro-Marí J.M., Gutiérrez-Fernández J. Etiological and Resistance Profile of Bacteria Involved in Urinary Tract Infections in Young Children. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4909452. DOI: 10.1155/2017/4909452
10. Nagler E.V., Williams G., Hodson E.M., Craig J.C. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD001532. DOI: 10.1002/14651858.CD001532.pub4
11. Strohmeier Y., Hodson E.M., Willis N.S., Webster A.C., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children.

- Cochrane Database Syst Rev 2014; 7: CD003772. DOI: 10.1002/14651858.CD003772.pub4
12. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. Терапия повторных эпизодов инфекции мочевыводительной системы у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов. Современная педиатрия 2017; 2(82): 111–116 [Ovcharenko L.S., Vertegel A.A., Andrienko T.G. Therapy of repeated episodes of urinary tract infection in children with an assessment of the sensitivity profile of uropathogens. Sovremennaya pediatriya 2017; 2(82): 111–116. (in Russ.)] DOI: 10.15574/SP.2017.82.111
 13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск.: НИИХ СГМА, 2007; 462 с. [Practical guide to anti-infective chemotherapy. Editors L.S. Strachunsky, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov. Smolensk: NIIH SGMA, 2007; 462 p. (in Russ.)]
 14. Afshar K., Stothers L., Scott H., MacNeily A.E. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. J Urol 2012; 188(4 Suppl): 1584–1587. DOI: 10.1016/j.juro.2012.02.031
 15. Salo J., Uhari M., Helminen M., Korppi M., Nieminen T., Pokka T., Kontiokari T. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2012; 54(3): 340–346. DOI: 10.1093/cid/cir801
 16. Jepson R.G., Williams G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10(10): CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5
 17. Meena J., Thomas C.C., Kumar J., Raut S., Hari P. Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pediatr 2021; 180(12): 3535–3545. DOI: 10.1007/s00431-021-04091-2
 18. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K.G. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int 2018; 101(3): 327–336. DOI: 10.1159/000493368
 19. Brenneis C., Künstle G., Haunschild J. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rat and Human Isolated Urinary Bladder. 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. Graz, Austria. 2012; 2–6
 20. Künstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. Eur Urol Suppl 2013; 12:e671. DOI: 10.1016/S1569-9056(13)61153-7
 21. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. Res Rep Urol 2013; 5: 39–46. DOI: 10.2147/RRU.S39288
 22. Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Wagenlehner F., Naber K.G., Kostev K. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. Antibiotics (Basel) 2021; 10(6): 685. DOI: 10.3390/antibiotics10060685
 23. Еремеева А.В., Длин В.В., Кудлай Д.А., Корсунский А.А., Галеева Е.В., Шестакова И.В. Неинвазивные маркеры фиброгенеза у детей с острым и хроническим вторичным пиелонефритом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спранского 2021; 100(3): 88–96. [Eremeeva A.V., Dlin V.V., Kudlay D.A., Korsunskiy A.A., Galeeva E.V., Shestakova I.V. Non-invasive fibrogenesis markers in children with acute and chronic secondary pyelonephritis. Pediatra n.a. G.N. Speransky. 2021; 100(3): 88–96. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-88-96
 24. Tsai W.C., Wu H.Y., Peng Y.S., Ko M.J., Wu M.S., Hung K.Y. et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(11): e3013. DOI: 10.1097/MD.0000000000003013

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.09.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.