

О.В. Лавренчук, Л.В. Король, В.Е. Дряньська, І.В. Багдасарова, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

## Фітопрофілактика рецидивування пієлонефриту у дітей

**Хронічний пієлонефрит (ПН) є важливою медико-соціальною проблемою через схильність до хронізації, рецидивування з прогресуванням і формуванням хронічної ниркової недостатності. Подібні наслідки ПН, відсутність помітних змін їх попередження визначають необхідність поглибленого вивчення імунологічних, метаболічних процесів макроорганізму та зовнішнього впливу (терапії) для визначення перебігу ПН і можливостей його корекції.**

Запальне ураження органів пов'язане з «дыхальним вибухом» у фагоцитах та утворенням активних форм кисню, які, ініціюючи оксидативні процеси, пошкоджують не тільки бактерії, а й тканини нирки. Оксидативний стрес стимулює рецептори клітин, які, у свою чергу, індукують продукцію прозапальних цитокінів та експресію адгезивних молекул: Е-селектину, міжклітинної адгезивної молекули-1 (ICAM-1) і судинної адгезивної молекули-1 (VCAM-1). Ці процеси активують лейкоцити, інфільтрацію тканин цими клітинами (у тому числі виникає запалення), продукцію кисневих радикалів лейкоцитами і резидентними клітинами (наприклад, макрофагами, судинними лейкоцитами, ендотеліальними клітинами і фібробластами). При цьому в крові і тканинах спостерігається висока концентрація продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), у тому числі малонового діальдегіду (МДА), що дестабілізує клітинні мембрани, а його накопичення викликає токсичне ураження структури нирок. Церулоплазмін (ЦП) – багатфункціональний глікопротеїн  $\alpha_2$ -глобіну сироватки з властивостями зовнішньоклітинного антиоксиданту й ендогенного індуктора запалення, що запобігає виникненню супероксидантних радикалів. Підвищення рівня ЦП – ознака збереження рівноваги ПОЛ-АОС. При виснаженні АО-потенціалу зростання МДА сироватки супроводжується зниженням ЦП. Трансферин (Тр) належить до гострофазових показників запалення сироватки крові, його рівень при запаленні зменшується.

Зниження імунореактивності макроорганізму, високий рівень процесів ПОЛ – провідні складові патогенезу запального процесу – сприяли вивченню рівнів інтерлейкіну-23 (ІЛ-23) і МСР-1 у цій когорті хворих. Відомо, що uszkodження паренхіми нирок призводить до продукції медіаторів запалення, які стимулюють продукцію моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (МСР-1) як локального медіатора, утвореного в нирковій тканині, а також протизапального цитокіну ІЛ-23, який є важливою ланкою протизапальної дії.

Зростання рівня МСР-1 корелює зі ступенем активності тубулоінтерстиціального uszkodження й фіброзу при захворюваннях нирок. Збереження високого рівня МСР-1 у сечі, незважаючи на антибактеріальну терапію, вказує на значний ризик швидкого прогресування захворювання з розвитком термінальної ниркової недостатності. Ураховуючи все вищезазначене, ПН слід розглядати як мікробний процес, що індукує патологію мембран з їх дестабілізацією, посиленням ПОЛ та порушенням імунологічного статусу організму.

Ефективність лікування ПН залежить від комплексної дії на всі складові патогенезу захворювання (диференційована антимікробна, дезінтоксикаційна, мембраностабілізуюча й імунорегулююча терапія). Одним із лікарських засобів, здатним впливати на всі ланки патогенезу ПН, є препарат рослинного походження Канефрон<sup>®</sup> Н («Біонорика»). Цей лікарський засіб є комплексним рослинним препаратом, складові якого мають протизапальну, спазмолітичну, м'яку сечогінну, антибактеріальну та нефропротекторну (антипротейнуричну) дію. Крім того, довготривале антибактеріальне лікування дітей із хронічним, часто рецидивуючим ПН вимагає пошуків менш токсичних, дієвих препаратів для лікування ПН.

**Метою** дослідження було вивчення впливу препарату Канефрон<sup>®</sup> Н на оксидативний та імунологічний статус дітей, хворих на ПН.

### Матеріал і методика

У нефрологічному відділенні ДКЛ № 7 було обстежено 90 дітей віком від 1 до 17 років

з різними формами ПН. Усіх пацієнтів було розподілено на п'ять клінічних груп: хворі першої групи в активній стадії ПН отримували протягом 14 днів антибактеріальну терапію, 3 міс – Канефрон<sup>®</sup> Н; другої групи – упродовж 4 тижнів антибактеріальну терапію й уросептики за ступінчастою схемою, 1 міс Канефрон<sup>®</sup> Н; третьої групи – протягом 4 тижнів антибактеріальну терапію й уросептики за ступінчастою схемою, без Канефрону Н; четверта група – хворі в стадії ремісії отримували Канефрон<sup>®</sup> Н по 1 міс 2 рази на рік; п'ята група – хворі в стадії ремісії не отримували фітопрепарату Канефрон<sup>®</sup> Н. Канефрон<sup>®</sup> Н призначали в адекватних за віком формі й дозі (згідно з інструкцією).

Показники пероксидації ліпідів, антиоксидантної ферментемії та ферментурії вивчено у 90 пацієнтів. Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці після 12-16 год голоду, збирали ранішню порцію сечі. Інтенсивність вільнорадикального окислення оцінено за вмістом МДА у сироватці й сечі за допомогою модифікованого спектрофотометричного методу Н.Д. Стальної, в основі якого – реакція МДА із 2-тіобарбітуровою кислотою, що при кислому значенні рН і 95°C утворює забарвлений триметиновий комплекс. Уміст у сироватці крові антиоксиданту ЦП визначено за методом Равіна. Загальну пероксидазну активність (ЗПА) еритроцитів досліджено в реакції з індигокарміном. Концентрацію Тр у сироватці крові визначено за допомогою реакції із залізу амонію цитратом. Уміст SH-груп крові оцінено за методом Фоломеєва.

Рівень цитокінів МСР-1 та ІЛ-23 у сироватці визначено у 50 дітей, хворих на ПН, із застосуванням імуноферментного методу (тест-система Bender, США; аналізатор SunRise TouchScreen). Отримані результати порівняно з показниками 20 здорових дітей. Усі дослідження виконано в лабораторіях імунології та біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

### Результати та обговорення

Проведені дослідження дозволили визначити, що рівні прозапальних цитокінів, які продукуються клітинами моноцитарно-макрофагальної системи, значно перевищували показники норми у всіх хворих. Особливо істотне зростання рівнів МСР-1 та ІЛ-23 – у понад 2 рази – спостерігалось в групах дітей з гострим первинним і вторинним ПН.

Підвищення концентрації цих хемокінів при гострому ПН свідчить про адекватну відповідь макроорганізму на запальний процес. Зниження рівня цитокінів у хворих із хронічними варіантами ПН порівняно з гострими варіантами можна розцінювати як виснаження клітинного й гуморального імунітету внаслідок тривалого й рецидивного перебігу захворювання. Відомо, що інфекційні збудники здатні викликати дисрегуляцію цитокінового каскаду, починаючи з порушень у системі мононуклеарних фагоцитів, а цитокіни макрофагів визначають тип імунної відповіді, впливаючи на диференціювання Т-хелперів. Бактеріальне ураження клітин паренхіми нирок призводить до продукції медіаторів запалення, які, у свою чергу, під впливом прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-17, ІЛ-23, стимулюють продукцію МСР-1.

Після комплексного антибактеріального лікування у всіх хворих спостерігалось вірогідне зниження показників, але їх нормалізація не відбулася. Рівні МСР-1 та ІЛ-23 зберігалися підвищеними майже у 2 рази, незважаючи на констатовану клініко-лабораторну ремісію. Ураховуючи вплив хемоатрактантів на проліферацію фібробластів, посиленій синтез колагену і проліферацію гладком'язових клітин судин, що сприяє прогресуванню ураження судин інтерстицію [4], відсутність нормалізації рівнів цитокінів

може свідчити про негативний перебіг ПН, ризик розвитку інтерстиціального фіброзу та втрати функції нирок. Крім того, порушення на етапі фагоцитозу сприяють тривалій персистенції збудника, що викликає постійну стимуляцію продукції прозапальних моно- і лімфокінів (ІЛ-17, ІЛ-23, МСР-1) на тлі тривалої стимуляції внаслідок високої активності моноцитарно-макрофагальної ланки в умовах хронічного запалення.

Таблиця 1. Рівні МСР-1, ІЛ-23\*

Група хворих	Показник			
	МСР-1		ІЛ-23	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1-ша група	235/172;290	128/117;200	85/70;96	57/51;64
2-га група	233/157;260	162/119;181	89/83;101	72/64;75
3-тя група	254/124;290	188/126;179	88/72;97	72/67;80
4-та група	124/104;227	106/87;186	77/84;113	53/68;97
5-та група	116/84;217	71/70;116	75/68;104	55/55;61

\*Змінні представлено як медіана /25;75 перцентилі.

Таблиця 2. Показники ПОЛ-АОС

Показник	Хворі на ПН (n=59)	Практично здорові (n=28)
МДА сироватки, мкмоль/л	487±10*	103±44
МДА еритроцитів, мкмоль/л	682±13*	519±34
ЦП, г/л	0,207±0,056	0,228±0,038
Тр, ум.од.	2,8±0,1*	5,0±1,0
ЗПА, мкмоль/хв/г Нб	300±11*	486±43

\*p&lt;0,05 порівняно з практично здоровими дітьми.

З метою запобігання несприятливому перебігу ПН і поліпшення стану імунної системи дітям першої, другої і четвертої груп призначали Канефрон<sup>®</sup> Н за різними схемами.

Максимальне зниження рівнів цитокінів на тлі лікування спостерігалось в першій групі, де хворі отримували Канефрон<sup>®</sup> Н упродовж 3 міс. Відсутність динаміки виявлено у пацієнтів третьої групи, які отримували тільки антибактеріальне лікування без подальшого прийому Канефрону Н. У другій та четвертій групах показники мали практично однакову динаміку, що можна пояснити застосуванням препарату протягом місяця. Пацієнти п'ятої групи перебували в стадії стійкої ремісії і взагалі не отримували лікування, тому показники цитокінів у них не змінювалися так, як в інших групах (табл. 1).

Найбільше підвищення продукції цитокінів у крові виявлено у хворих з обструктивними варіантами гострого і хронічного ПН, що вказує на посилений ризик апоптозу клітин та зниження функціонального стану нирок.

Під час вивчення стану оксидантно-антиоксидантного балансу в крові дітей з різними формами й варіантами ПН встановлено, що у всіх хворих була порушена рівновага між АОС й активністю процесів ПОЛ: у крові пацієнтів спостерігалось підвищення в середньому в 4,7 раза продукції МДА сироватки крові, в 1,3 раза в еритроцитах на тлі зниження на 44,0% вмісту Тр і ЗПА еритроцитів майже на 40%, тоді як показники вмісту ЦП не відрізнялися від показників практично здорових дітей (табл. 2).

Показники АОС не відповідали нормативам у всіх групах спостереження. Після лікування відмічалось наближення до норми, але повна нормалізація не відбулася.

МДА – кінцевий продукт ПОЛ у сироватці, його накопичення призводить до токсичного ураження структурних елементів нирок. Найбільше відхилення порівняно з контролем спостерігалось у дітей першої, другої і третьої груп, які знаходилися в активній стадії ПН, але якщо у хворих першої групи після тримісячного застосування Канефрону Н

відмічено вірогідне зниження МДА, у другій групі – менш виразне, то в третій групі, якій Канефрон<sup>®</sup> Н не призначали, рівень МДА не змінився. Пацієнти четвертої і п'ятої груп знаходилися в ремісії, тому суттєвої різниці рівнів МДА у них не було.

ЦП є багатфункціональний глікопротеїдом  $\alpha_2$ -глобулінів сироватки крові з властивостями зовнішньоклітинного антиоксиданту й ендогенного модулятора запалення. Провідна дія ЦП полягає в попередженні виникнення супероксидантних радикалів. У нашому дослідженні спостерігалось зниження рівня ЦП з підвищенням концентрації МДА, що було ознакою вичерпаного АО-потенціалу. Найвиразніше ця закономірність простежувалась в першій, другій і третій групах.

Трансферин відносять до гострофазових показників – при запаленні його рівень зменшується. Тому цілком зрозуміле зниження його рівнів у дітей в активній стадії ПН (першої, другої, третьої групи) і повільне підвищення в динаміці спостереження.

Подальший аналіз спостереження за хворими в динаміці протягом року продемонстрував

зменшення частоти рецидивів ПН. У першій групі, у якій пацієнти з ПН в активній фазі приймали Канефрон<sup>®</sup> Н протягом 3 міс, рецидивів захворювання не було, на відміну від третьої групи (лікування було обмежено лише антибактеріальною терапією), де рецидив ПН документовано у 20,0% випадків. Серед пацієнтів, які отримували Канефрон<sup>®</sup> Н упродовж місяця (друга й четверта групи), рецидив ПН спостерігалось в 13,0 та 10,0% випадків відповідно (рис.).

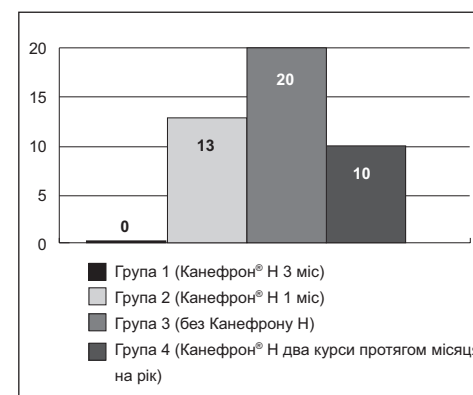


Рис. Частота рецидивів пієлонефриту протягом року

### Висновки

Довгострокове застосування препарату Канефрон<sup>®</sup> Н (протягом 3 міс) сприяло найбільшій нормалізації показників антиоксидантного статусу й поліпшенню рівнів цитокінів сироватки крові. Спостереження за хворими упродовж 12 міс довело зменшення частоти рецидивів хронічного і випадків хронізації гострого ПН. Таким чином, Канефрон<sup>®</sup> Н є безпечним препаратом, рекомендованим для відновлення імунологічного й антиоксидантного статусу після антибактеріальної терапії ПН в активній стадії, та антирецидивним засобом у стадії ремісії у всіх хворих із ПН.

Список літератури знаходиться в редакції. Статтю надруковано в скороченні. Современная педиатрия, № 2 (50), 2013 г.