**Данилова Елена Ивановна. Клинико-микробиологическое обоснование применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.09 / Данилова Елена Ивановна; [Место защиты: ГОУВПО "Оренбургская государственная медицинская академия"].- Оренбург, 2006.- 133 с.: ил.**

**Государственное образовательное учреяадение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия Федерально­го агентства по здравоохранению и социальному развитию»**

**На правах рукописи**

C:\Users\Pavel\AppData\Local\Temp\Rar$DIa0.605\media\image1.png

200.733744 **-**

**ДАНИЛОВА Елена Ивановна**

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕ- И ПРОБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ**

**14.00.09 - педиатрия 03.00.07 - микробиология**

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор**

1. **А. Вялкова**

**доктор медицинских наук**

1. **А. Гриценко**

**Оренбург - 2006**

**СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**ВВЕДЕНИЕ 4**

[**ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 11**](#bookmark3)

1. [Современные представления об этиологии и патогенезе пиелонефрита у детей 13](#bookmark4)
2. Основные принципы антибактериального лечения пиелонефрита

в детском возрасте 27

1. Методы коррекции микроэкологических нарушений кишечника

при пиелонефрите у детей 34

**ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 44**

1. Характеристика групп наблюдения 44
2. [Методы исследования и лечения 49](#bookmark8)
3. [Клинико-лабораторные и инструментальные методы 49](#bookmark9)
4. [Бактериологические методы 51](#bookmark10)

2.3 Статистические методы обработки результатов исследования 57

[**ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИС­ТИКА ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ 58**](#bookmark17)

1. [Юакторы риска развития пиелонефрита у детей 58](#bookmark18)
   1. Клинико - параклиническая характеристика больных

пиелонефритом 65

* 1. [Микроэкологические нарушения кишечника при хроническом пиелонефрите у детей 68](#bookmark6)
  2. [Характеристика уро- и копрофлоры у больных хроническим пиелонефритом 71](#bookmark23)
  3. [Антибиотикорезистентность уроизолятов при хроническом пиело-нефрите у детей 75](#bookmark25)

**ГЛАВА 4 СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

**БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ.. .79**

1. [**Применение пре- и пробиотиков в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей 79**](#bookmark27)
2. [**Оценка эффективности комплексной терапии и оптимизация лечения и профилактики рецидивов пиелонефрита у детей 87**](#bookmark28)

[**ЗАКЛЮЧЕНИЕ 95**](#bookmark31)

[**ВЫВОДЫ 106**](#bookmark32)

[**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 108**](#bookmark33)

[**УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ 109**](#bookmark34)

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность проблемы.** Хронический пиелонефрит у детей занима­ет особое место среди заболеваний органов мочевой системы (ОМС) в связи с широким распространением, преобладанием рецидивирующих, латентных и маломанифестных форм заболевания, а также недостаточной эффективностью проводимой терапии и профилактики данной патологии (Игнатова М.С., 1994; Теблоева JI.T., 1995; Вялкова А.А., 1995; Хрущева Н.А., 1996; Гасилина Е.С., 2003).

Наблюдения детских нефрологов свидетельствуют, что рецидивирующее течение пиелонефрита определяется у 30-50% пациентов, причем у 70-90% из них первый рецидив возникает в течение ближайших трех-шести месяцев по­сле первого эпизода пиелонефрита (Папаян А.В., 1994; Вялкова А.А., 1996, 2000). Анализ механизмов, лежащих в основе инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС, сформировало современное отношение к пиелонефриту как варианту эндогенной инфекции (Папаян А.В., 1986,1997; Вялкова А.А., 1989; Теблоева JI.T., 1995; Вялкова А.А., Гриценко В.А., Бухарин О.В., 1996, 2002; Сенцова Т.Б., 1998). Установлено, что в большинстве случаев данного заболе­вания у детей основным источником инфицирования почек выступает кишеч­ный микробиоценоз, а дисбактериоз кишечника является важным факторам риска развития пиелонефрита (Гриценко В.А., 1996; Громова Г.Г., 1996; Зыкова JI.C., 1998; Вялкова А.А., Гриценко В.А., 2002). Это обстоятельство опреде­ляет необходимость коррекции нарушений кишечного микробиоценоза у де­тей с ренальной инфекцией, что нашло отражение в современном протоколе лечения данной патологии (Коровина Н.А. с соавт., 2001, 2002).

Вместе с тем, до настоящего времени не нашло широкого признания ис­пользование биопрепаратов в терапии и профилактике рецидивов хронического пиелонефрита у детей. В литературе отсутствуют данные о клинической эффек­тивности применения пре- и пробиотиков, в том числе — хилака-форте и энте- рола, в терапии и профилактике данной патологии у детей.

Применение бактериофагов в лечении пиелонефрита оказалось недоста­точно эффективным из-за быстрого появления фагорезистентных штаммов бак­терий (Шендеров Б.А., 2000; Румянцев В.Г., 2001).

Несмотря на достигнутые успехи в лечении инфекционно­воспалительных заболеваний ОМС, многие вопросы этиотропной и патогене­тической терапии хронического пиелонефрита у детей остаются нерешенными. В частности, одной из проблем последних лет является снижение эффективно­сти антибактериальной терапии больных пиелонефритом, связанное с ростом удельного веса бактериальных уропатогенов с высокой резистентностью к ши­рокому кругу антибиотиков, что требует разработки рекомендаций по их при­менению с учетом региональных особенностей видовой структуры возбудите­лей заболевания и их антибиотикорезистентности (Мальцев СВ., Сафина А.И., 2001; Страчунский Л.С., 2002; Jantunen М.Е. et al., 2002).

Таким образом, совершенствование этиопатогенетических подходов к те­рапии и профилактике хронического пиелонефрита у детей является актуаль­ной задачей детской нефрологии, в рамках которой важно оценить эффектив­ность использования пре- и пробиотиков в разные фазы (рецидив, ремиссия) заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - дать клинико-лабораторное обоснование использования биопрепаратов (пре- и пробиотиков) и оценить их клиническую эффективность в терапии и профилактике рецидивов хронического пиелонеф­рита у детей.

Для реализации поставленной цели были решены следующие ЗАДАЧИ:

1. Определить особенности количественно-качественных параметров кишечной микрофлоры у детей с хроническим пиелонефритом в разные фазы (рецидив, ремиссия) заболевания;
2. Сопоставить течение хронического пиелонефрита с наличием и степенью выраженности дисбиотических сдвигов микробиоценоза кишечника у детей;
3. Изучить таксономическую структуру, персистентные свойства и антибиотикорезистентность урофлоры у детей с хроническим пие­лонефритом;
4. Провести сравнительный анализ биологических характеристик уро- и копроштаммов энтеробактерий, выделенных у детей с хрониче­ским пиелонефритом;
5. Сравнить клиническую эффективность разных схем комплексной терапии (с включением биопрепаратов и без них) у больных хрони­ческим пиелонефритом.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Обнаружено, что у детей с хроническим пиелонефритом с высокой час­тотой как в фазу обострения (83,6%), так и период ремиссии (76,7%) выявляют­ся сдвиги количественно-качественных параметров кишечного микробиоцено­за, которые характеризуются, помимо уменьшения численности бифидофлоры, накоплением в кишечнике потенциально патогенных энтеробактерий с выра­женным персистентным потенциалом. Установлено, что более чем у 50% детей с хроническим пиелонефритом встречаются факторы, способствующие форми­рованию дисбактериоза кишечника: позднее прикладывание к груди, ранний перевод на искусственное вскармливание, перенесенные желудочно-кишечные заболевания, длительный прием антибактериальных препаратов, а также фак­торы перинатального периода (пиелонефрит матери, недоношенность, реани­мационные мероприятия в неонатальном периоде).

Выявлена прямая взаимосвязь степени дисбиотических нарушений мик­рофлоры кишечника с комплексом клинических проявлений пиелонефрита, в том числе: эндогенной интоксикацией, бактериурией, лейкоцитурией.

Представлены новые данные о таксономическом спектре и устойчивости к антибиотикам урофлоры, выделенной при хроническом пиелонефрите у детей Оренбургской области, на основе чего составлен региональный регистр возбу­дителей данной патологии с выделением приоритетных видов микроорганиз­мов и их антибиотикорезистентности. Показано, что энтеробактерии сохраняют доминирующее положение (80,6%) в видовой структуре бактериальных урои- золятов, изолированных у больных хроническим пиелонефритом с преоблада­нием (72%) эшерихий и клебсиелл. Установлено, что возбудители хроническо­го пиелонефрита у детей обладают выраженным персистентным потенциалом за счет наличия у них серорезистентности, антилизоцимного и антиинтерцид- ного признаков и характеризуются низкой чувствительностью к широкому кру­гу антибактериальных препаратов, особенно - из группы пенициллинов, нит- рофуранов и ко-тримоксазол.

Показано, что у детей с хроническим пиелонефритом идентифицируются в моче и кишечнике потенциально патогенные микроорганизмы, проявляющие в 78% случаев сходство между собой по видовым и биологическим (лактозоне- гативность, персистентный потенциал, спектр антибиотикорезистентности) ха­рактеристикам, которое указывает на тождественность уро- и копрофлоры и подтверждает роль кишечного микробиоценоза как основного источника воз­будителей ренальной инфекции у детей.

Впервые установлено, что успешная коррекция дисбиотических наруше­ний микрофлоры кишечника с помощью пребиотиков (хилак-форте) и пробио­тиков (энтерол) в фазы рецидива и ремиссии хронического пиелонефрита у де­тей повышает клиническую эффективность традиционных терапевтических и профилактических мероприятий, сокращая сроки манифестации заболевания, нормализуя функцию почек, снижая лабораторные показатели активности ре- нального микробно-воспалительного процесса, уменьшая частоту возникнове­ния рецидивов и увеличивая продолжительность периода ремиссии заболева­ния.

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.**

На основе результатов анализа таксономической структуры и устойчиво­сти к антибиотикам урофлоры изолированной у детей с хроническим пиело­нефритом составлен региональный регистр возбудителей данного заболевания и их антибиотикорезистентности, который необходимо учитывать при эмпири­ческом назначении стартовой антибактериальной терапии больных с пиелонеф­ритом. Представленный регистр может быть использован как исходная инфор­мация при дальнейшем проведении на территории Оренбургской области мо­ниторинга видового состава и антибиотикорезистентности возбудителей хро­нического пиелонефрита у детей, что позволит не только оценить эволюцию уропатогенов, но и оптимизировать использование антибиотиков при лечении больных с ренальной инфекцией.

Обоснована целесообразность применения биопрепаратов, в частности — пребиотика (хилак-форте) и пробиотика (энтерол), в комплексной этиотропной терапии и вторичной профилактике хронического пиелонефрита у детей в раз­ные фазы (рецидив, ремиссия) заболевания. Показана высокая их клиническая эффективность, что позволило рекомендовать включение пре- и пробиотиков в схемы терапевтических и профилактических мероприятий при пиелонефрите у детей.

Полученные данные нашли отражение в Информационно-методическом письме М3 Оренбургской области "Диагностика и лечение инфекции мочевой системы у детей (клинико-микробиологический подход)" (Оренбург, 2006) и могут быть использованы в практической работе врачей-педиатров, нефрологов в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторного и стационарного ти­пов, отделениях восстановительного лечения.

**ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Хронический пиелонефрит у детей ассоциируется с нарушениями кишеч­ной микрофлоры, степень выраженности которых влияет на характер те­чения данной патологии;
2. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у детей с хрониче­ским пиелонефритом биопрепаратами (пре- и пробиотиками) повышает клиническую эффективность традиционных терапевтических и противо- рецидивных мероприятий, обеспечивая положительную динамику клини­ко-лабораторных показателей в фазу обострения пиелонефрита, сокраще­ние частоты рецидивов заболевания и увеличивая длительность периода ремиссии.

**АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Всероссий­ском Конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2002 г.), X Конгрессе педиатров России (Москва, 2004), съезде педи- атров-нефрологов России (Санкт-Петербург, 2004 г.), X съезде педиатров Рос­сии «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям» (Москва, 2005г.), региональных конференциях молодых ученых и специалистов (Орен­бург, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004 г.г.), заседаниях Региональной ассоциации нефроурологов и на расширенном заседании проблемной комиссии по педиат­рии ГОУ ВПО «ОрГМА Росздрава» и научных сотрудников ГУ ИКВС УрО РАН (г. Оренбург, 2006).

**ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ**

По материалам диссертации подготовлено учебно-методическое пособие для студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов «Современные технологии ранней диагностики и реабилитации больных с патологией почек». Результаты исследования внедрены в практику работы лечебно­профилактических учреждений регионального детского нефроурологического центра: нефрологического детского отделения Муниципальной городской кли­нической больницы № 6 (акт внедрения 7/2 от 03.03.06), специализированного нефрологического ДДУ МГКБ им. Н.И. Пирогова (акт внедрения № 17/1 от 03.03.06). Материалы диссертации включены в программу практических заня­тий и лекций и используются в учебном процессе для студентов педиатриче­ского факультета, семинарских занятиях для врачей-интернов, клинических ординаторов на кафедре факультетской педиатрии с курсом пропедевтики дет­ских болезней «ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская акаде­мия Росздрава».

ПУБЛИКАЦИИ. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 - в центральных журналах.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических реко­мендаций. Диссертация иллюстрирована 4 таблицами, 25 диаграммами, 3 схемами. Библиографический указатель литературы включает 187 источников отечественной и 56 зарубежной литературы.

СВЯЗЬ РАБОТЫ С НАУЧНЫМИ ПРОГРАММАМИ.

Диссертационное исследование выполнено в ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава" и ГУ «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УРО РАН» в рамках многоцентрового исследо­вания «АРМИД -1» и целевой программы «Инфекция мочевой системы», в со­ответствии с открытым планом НИР ГОУ ВПО «ОрГМА Росздрава» (государ­ственный регистрационный номер темы 01.200.2 02743).

ВЫВОДЫ:

1. При хроническом пиелонефрите у детей, как в фазу обострения (83,6%), так и период ремиссии (76,7%) заболевания с высокой часто­той выявляются сдвиги количественно-качественных параметров ки­шечного микробиоценоза, которые характеризуются не только умень­шением численности бифидофлоры, но и накоплением в кишечнике потенциально патогенных энтеробактерий с выраженным персистент­ным потенциалом.
2. Формированию дисбактериоза кишечника у детей с хроническим пие­лонефритом способствуют такие факторы, как позднее прикладывание к груди, ранний перевод на искусственное вскармливание, длительный прием антибактериальных препаратов и некоторые особенности пери­натального периода, которые встречаются более, чем у 50% больных с данной патологией.
3. Выявлена прямая взаимосвязь степени дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника с комплексом клинических проявлений пие­лонефрита, в том числе: эндогенной интоксикацией, бактериурией, лейкоцитурией, а также с частотой возникновения у больных рециди­вов данного заболевания.
4. В таксономической структуре возбудителей хронического пиелонеф­рита у детей всех возрастных групп доминирующее положение (80,6%) занимают энтеробактерии, преимущественно - эшерихии (62%) и клебсиеллы (10%), обладающие выраженным персистентным потенциалом, который определяется их серорезистентностью и отно­сительно высокими уровнями антилизоцимной и антиинтерцидной ак­тивности.
5. Уроизоляты бактерий при хроническом пиелонефрите у детей харак­теризуются низкой чувствительностью к широкому кругу антибакте­риальных препаратов, особенно - из группы пенициллинов, нитрофу- ранов и ко-тримоксазолу, что было учтено при составлении регио­нального регистра возбудителей данной патологии и их антибиотико- резистентности.
6. У детей с хроническим пиелонефритом основным эндогенным источ­ником возбудителей является кишечный микробиоценоз, на что ука­зывает не только сопряженное выделение из мочи и кишечника потен­циально патогенных микроорганизмов одного вида, но и тождествен­ность изолируемой уро- и копрофлоры по комплексу биологических (лактозонегативность, персистентный потенциал, спектр антибиотико- резистентности) характеристик.
7. Успешная коррекция дисбиотических нарушений микрофлоры кишеч­ника с помощью пребиотиков (хилак-форте) и пробиотиков (энтерол) в фазы рецидива и ремиссии хронического пиелонефрита у детей повы­шает клиническую эффективность традиционных терапевтических и противорецидивных мероприятий, сокращая сроки манифестации за­болевания, нормализуя функцию почек, снижая лабораторные показа­тели активности ренального микробно-воспалительного процесса, в 3 раза уменьшая частоту возникновения рецидивов и увеличивая про­должительность периода ремиссии заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с хроническим пиелонефритом в период ремиссии и детям с факторами риска его развития при наличии обменных нарушений, аномалий органов мочевой системы, а также риском нарушений мик­робиоценоза кишечника следует систематически (2 раза в год) осуще­ствлять бактериологическое исследование мочи и фекалий с целью своевременного выявления бактериурии и нарушений кишечной мик­рофлоры, наличие которых служит основанием для проведения адек­ватных лечебных и профилактических мероприятий.
2. При эмпирическом выборе препаратов для стартовой антибактериаль­ной терапии детей с хроническим пиелонефритом рекомендуется учи­тывать данные регионального регистра возбудителей данной патоло­гии и их антибиотикорезистентности.
3. Учитывая высокую клиническую эффективность применения биопре­паратов (хилак-форте, энтерол) при хроническом пиелонефрите у де­тей предлагается в лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятиях активно использовать указанные пре- и пробиотики для оптимизации лечения и профилактики рецидивов пиелонефрита

у детей.