

© Н.Б.Куприенко, Н.Н.Смирнова, 2018

УДК [616.6 : 616.9]-053.6-07-08-084.3

Для цитирования: Куприенко НБ, Смирнова НН. Инфекция мочевой системы у подростков. современные подходы к диагностике, лечению и диспансерному наблюдению. Нефрология 2018; 22 (4): 108–115

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-108-115

For citation: Kuprienko NB, Smirnova NN. Urinary tract infection in adolescents. Modern approaches to diagnostics, treatment and dispensary observation. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 108–115 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-108-115

Н.Б. Куприенко^{1,2,}, Н.Н. Смирнова^{1,2}*

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ

¹ Кафедра педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; ² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

N.B. Kuprienko^{1,2}, N.N. Smirnova^{1,2}

URINARY TRACT INFECTION IN ADOLESCENTS. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS, TREATMENT AND DISPENSARY OBSERVATION

¹ Department of Pediatric, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, ² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся сведения об особенностях этиологии, патогенеза и клинических проявлений инфекции мочевой системы (ИМС) у подростков с учетом пубертатного периода. Представлены данные о врожденных и приобретенных факторах, способствующих возникновению и хроническому течению воспаления. Приведены принципы лечения и реабилитации подростков с ИМС. Подчеркнуто, что метаболические изменения, возникшие в активную фазу воспаления, не исчезают с ликвидацией клинических признаков ИМС, бактериурии и лейкоцитурии.

Ключевые слова: подростки, ИМС, пиелонефрит, диспансерное наблюдение

ABSTRACT

Current review provides data of etiology, pathogenesis and clinical evidences of urinary tract infection (UTI) in adolescents in connection with physiology of pubertal period. Data of congenital and acquired factors leading to origin and chronicity of the inflammation are presented. Treatment and rehabilitation approaches for adolescents with UTI are provided. Authors emphasize that metabolic disorders appeared in active stage of inflammation do not disappear when clinical symptoms of UTI, bacteriuria and leukocyturia are gone.

Keywords: adolescents, UTI, pyelonephritis, dispensary observation

Период полового созревания – один из наиболее сложных в жизни человека. В это время перестраиваются и обновляются все системы организма, меняется образ жизни – режим дня, характер питания, отношения с окружающим миром. С точки зрения возрастной физиологии, пубертатный период – один из «критических» периодов онтогенеза, когда организм становится особо уязвимым по отношению к неблагоприятным внешним воздействиям. Многие патологические процессы приобретают особые черты, присущие только этому периоду. Решением Комитета экспертов ВОЗ от 1977 г. подростковый период отграничивается

возрастом от 10 до 20 лет. При этом выделяют два подпериода: от 10 до 15 лет – собственно пубертатный период, когда идут интенсивные процессы полового созревания. Второе пятилетие – от 16 до 20 лет – выделяют как подпериод социального созревания. В эти годы юноши и девушки могут освоить свои половоспецифические роли, могут выбрать профессию и полностью или частично овладеть ею [MZSRRF, сайт «Здравоохранение в России»]. В 1999 г. вышел Приказ МЗ РФ «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста», в соответствии с которым подростки до 18 лет подлежат наблюдению педиатрами. Однако социализация личности, так же как и развитие функций большинства систем организма, продолжается и после 20 лет. Это, в том

* Куприенко Н.Б. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

числе, касается мочевой системы. Формирование внутриорганных сосудов почек заканчивается после 21–22 лет жизни. Окончательная топография органов живота и таза устанавливается к 18–20 годам. Нефроптоз – обычное состояние подростков в период «ростового скачка». Это лишь некоторые особенности «юношеской почки».

Инфекции мочевой системы (ИМС) во всех возрастных группах составляют более 90% приобретенной патологии органов выделения. Следует отметить, что частота патологии мочевой системы среди подростков растет значительно быстрее, чем среди детей младших периодов и взрослого населения. Так, по данным главного детского нефролога Санкт-Петербурга М.В. Эрмана, за последние 5 лет среди детей до 15 лет распространенность болезней почек увеличилась с 58,5 до 67,1 на 1000 детского населения; у взрослых – с 94,2 до 108,4 на 1000 населения; у подростков 15–18 лет – с 79,4 до 127,3 на 1000 [1].

Морфологические аномалии и метаболические нарушения, способствующие воспалению, и факторы, приводящие к рецидивированию и хронизации процесса, тесно взаимосвязаны, усугубляют друг друга и образуют порочный круг. Метаболические нарушения не исчезают с возрастом и с достижением ремиссии ИМС, т.е. с исчезновением клинических проявлений и лабораторных признаков синдрома – бактериурии и лейкоцитурии. Истоки этих нарушений лежат во внутриутробном и раннем постнатальном периоде. В группу риска развития хронической ИМС включают индивидуумов:

- с малой массой тела при рождении;
- на раннем искусственном вскармливании;
- с избыточной массой тела (паратрофию) в младенчестве.

У людей, родившихся в нормальные сроки гестации (38–40 нед), но с массой тела менее 2500 г, отмечают многочисленные нарушения. К наиболее значимым относят:

- гиперурикемию;
- пониженный уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (обладает коллаген-стимулирующей и эндокринной активностью, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний);
- тенденцию к развитию эндотелиальной дисфункции;
- сниженное число нефронов (предрасполагающее к ускоренному развитию дисфункции почек, независимо от нозологии);
- сниженное число рецепторов к инсулину (создает предпосылки к формированию инсулинорезистентности) [2].

Гиперурикемия (ГУ) признана одним из важнейших звеньев патогенеза целого ряда заболеваний. Эпидемиология ГУ изучается во многих странах мира. В эпидемиологическом исследовании – ЭССЕ-РФ «Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции», выполненном в 2014 году, приведено сравнение распространенности ГУ в России и других странах мира. Авторы отмечают широкий диапазон частоты нарушений уровня мочевой кислоты – от 8,6% в арабских странах до 49,4% на Сейшелах. В целом по России распространенность ГУ составила 16,8% при двукратном преобладании среди мужчин по сравнению с женщинами (25,3 и 11,3%) [3].

ГУ среди детского населения нашей страны наиболее полно и убедительно изучено в г. Архангельске. По данным С.И. Малявской бессимптомная ГУ у школьников достигает 28% [4]. Существует достаточно продолжительный доклинический период уратного диатеза, в течение которого происходят необратимые патологические изменения в ряде органов и систем, прежде всего – в почках и в сердечно-сосудистой системе. Почки вынужденно адаптируются к избыточному выведению мочевой кислоты (МК) для поддержания её нормального уровня в крови. Однако кристаллы МК действуют как неспецифический активатор резидентных макрофагов, постоянно присутствующих в интерстициальной ткани. Активированные макрофаги экспрессируют каскад биологически активных молекул. В результате в ткани почки накапливаются провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа, что инициирует и поддерживает воспаление [5]. Считается, что до 90% случаев гиперурикемии связано с дисфункцией почек [6].

Избыточное накопление жировой ткани в первые месяцы постнатального периода – довольно частое явление среди младенцев, родившихся с малой массой тела. Этот феномен объясняется теорией «сберегающего фенотипа» [7], позже пересмотренной Глакменом и Хенсоном [8]. Авторы предполагают, что такие нарушения во внутриматочной окружающей среде, как недостаток питательных веществ или высокий уровень глюкокортикоидов у эмбриона, включают механизмы адаптации для выживания. После рождения сохраняется тенденция максимального усвоения даже при нормальном поступлении питательных веществ. По нашим данным (кафедра педиатрии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова) среди детей, имевших избыточную массу тела в возрасте до 1 года, в последующие периоды ИМС диагностировали в 4 раза чаще, чем у

детей с нормальными трофическими показателями в грудном периоде (26,7 против 6,1%).

Нейроциркуляторная дистония и астеновегетативный синдром – состояния, весьма характерные именно для подросткового периода. Они создают основу для функциональных расстройств акта мочеиспускания. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) – это собирательное понятие, в которое включают различные группы нарушения резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря (МП). Считается, что около 10% детей и подростков имеют ту или иную форму НДМП. В 50% они сочетаются с хроническим циститом, пузырно-мочеточниково-лоханочным рефлюксом, пиелонефритом. Сочетание хронического пиелонефрита с нейровегетативными нарушениями достигает 76,7% [9]. По нашим данным, из 1030 пациентов, обратившихся к нефрологу детской поликлиники, функциональные расстройства органов мочевой системы диагностированы у 275 детей и подростков, т.е. в 26,7%. В эту группу не включали детей с признаками инфекции мочевой системы (на момент осмотра или в анамнезе), с выявленными анатомическими аномалиями, клинически значимой неврологической патологией. Нейрогенные дисфункции служат патогенетической основой для возникновения воспаления в мочевой системе; вместе с тем, хронический пиелонефрит, очевидно, вызывает и поддерживает дисбаланс вегетативной и центральной нервной системы. Так, по данным саратовских педиатров, у 70% детей с хроническим обструктивным пиелонефритом выявлены признаки вегетативного дисбаланса, а также слабый тип нервной системы, инертность и неуравновешенность нервных процессов; у 85% пациентов обнаружено состояние психологического дискомфорта [10].

Термином «каудальная миелодисплазия» (КМД) объединяют многочисленные варианты пороков развития пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга. К сожалению, урологические проявления КМД нередко выпадают из поля зрения нейрохирургов и ортопедов. По данным кафедры детской урологии СПбГПМУ, у всех 200 пациентов с диагностированной КМД выявлены нарушения рефлекторной активности мочевого пузыря. У половины детей с КМД были установлены пузырно-зависимые поражения верхних мочевых путей, представленные пузырно-мочеточниковым рефлюксом (33%), функционально обструктивным мегауретером (11%) или сочетанием этих уродпатий у одного и того же пациента (6%) [11].

Проблема пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса (ПМЛР) тесно связана с дистонией мочевых путей. Сложность этой проблемы в способности ПМЛР к спонтанной регрессии при одновременном риске развития нефросклероза и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). ПМЛР и связанная с ним рефлюкс-нефропатия – одна из наиболее частых приобретенных причин вторичного сморщивания почек у подростков и лиц молодого возраста. Необходимо отметить, что так называемый первичный рефлюкс чаще встречается у мальчиков и, как правило, выявляется, а следовательно, и купируется достаточно рано. Для девочек характерен вторичный рефлюкс. Известно, что 75% случаев хронического цистита у девушек и молодых женщин осложняются ПМЛР.

Существенной предпосылкой для развития ИМС является кристаллурия. Микрокристаллы – своеобразная матрица для бактерий, прослойка между уроэпителием и микроорганизмами, что снижает бактерицидные свойства уроэпителия. Оксидативный стресс и активация фосфолипаз, вызывающая дестабилизацию клеточных мембран на фоне воспаления, снижают антикристаллообразующую способность мочи и способствуют образованию оксалата кальция. Прямое воздействие кристаллов оксалата кальция на эпителий мочевых путей вызывает повышенный синтез почечными клетками остеопонтина – активного стимулятора каскада воспалительных реакций [12]. Причины кристаллурии весьма многочисленны. Среди них в первую очередь следует назвать недостаточное потребление воды детьми и подростками. Повышает кристаллообразующую способность дефицит магния, целиагина, цитратов и других веществ, обеспечивающих коллоидные свойства мочи. Предрасполагающим фактором для развития ИМС является идиопатическая гиперкальциурия (ИГ). Современные представления об этом метаболическом феномене обобщены в двух обзорах: Н.М. Михеевой, Я.Ф. Зверева и сотр. [13,14]. Повышенное всасывание кальция и оксалатов в кишечнике может быть генетически обусловлено. Выделена группа кандидатных генов, отвечающих за этот процесс [15]. Однако очевидно, наиболее частая причина избыточной абсорбции оксалатов – нарушения микробиоты кишечника, в частности в связи со снижением количества микроорганизмов, которые их потребляют (лактобактерии, энтерококки, зубактерии). Особая роль принадлежит анаэробу толстой кишки – *Oxalobacter formigenes*. Оксалаты для него являются жизненно важным продуктом [16].

Основным патогеном, вызывающим ИМС, является грамотрицательная группа бактерий, представленная многочисленными штаммами с разной степенью вирулентности. По всем данным доминирующим патогеном ИМС является *E.coli*. Однако за последние годы наметилась тенденция к снижению частоты высева этой бактерии: *E. coli* в моче выявляют от 45,3 до 83,3%; растет роль *Klebsiella* (до 22%) [17]. В 33,3% случаев пиелонефрит вызывает смешанная микрофлора [18]. Этиология ИМС у детей и подростков зависит от возраста и пола, места пребывания (дом/госпиталь), формы (осложненная/неосложненная). Так, при обследовании 25 418 образцов мочи амбулаторных пациентов моложе 18 лет подтверждено, что *E.coli* – наиболее частый патоген, но высев *E.coli* имел место чаще у девочек (83%), чем у мальчиков (50%, $p < 0,001$). У мальчиков высеивались также *Enterococcus* (17%), *P. mirabilis* (11%) и *Klebsiella* (10%). У девочек эти возбудители встречались в 5% или реже ($p < 0,001$) [19]. У подростков и молодых женщин, наряду с *E.coli*, обычным возбудителем ИМП признают *Staphylococcus saprophyticus* (симптомы: дизурия или бессимптомное течение воспаления). С началом половой жизни у подростков этиопатогенами ИМС могут быть инфекции, передаваемые половым путем, – *Gardeneralla* и *Chlamydia*, требующие для своего выявления специальные среды. ИМП, вызванная *Chlamydia*, может проявляться только изолированной микрогематурией [20]. При диагностике ИМС необходимо учитывать, что не всегда существует связь между бактериурией и пиурией. Среди 1181 ребенка, у которого был сделан общий анализ мочи и посев мочи, только у 87% выявлена пиурия при (+) посевах (*E.coli*). У детей с *Enterococcus*, *Klebsiella* и *Pseudomonas aeruginosa* значимо реже выявлялась пиурия, чем у детей с *Escherichia coli* (odds ratio 0,14, 0,34, и 0,19 соответственно). У детей с этими возбудителями также реже была реакция на лейкоцитарную эстеразу при использовании тест-полосок [21].

Клеточная стенка грамотрицательных бактерий включает особую молекулу липополисахарида (ЛПС) или эндотоксин. Структурно ЛПС состоит из липида А, представленного цепями жирной кислоты, и полисахаридного ядра, к центру которого прикреплен углеводная цепочка – О-антиген [22]. Взаимодействие клеток организма-хозяина и эндотоксина осуществляется через систему Toll-подобных рецепторов – TLR (Toll-like receptors), экспрессируемых моноцитами, дендритными клетками, тучными клетками, В-лимфоцитами.

Эндотоксин – специфичный лиганд для TLR [22]. Основной источник эндогенного ЛПС – грамотрицательные бактерии толстой кишки. В крови здоровых людей определяются низкие концентрации ЛПС, расценивающиеся как фактор, необходимый для нормального развития иммунной системы. В повышенной концентрации эндотоксин оказывает прямое цитотоксическое действие, приводящее к многочисленным патофизиологическим эффектам. Они включают активацию системы коагуляции, комплемента, клеток крови и эндотелиоцитов. Клинически это проявляется системной воспалительной реакцией [23]. Повышенное содержание ЛПС в крови способствует прогрессированию инсулинорезистентности и ожирения [24]. Для лиц, имеющих эти предрасполагающие факторы, замыкается порочный круг, обуславливающий хронизацию и рецидивирование пиелонефрита.

Многочисленные исследования показывают, что метаболические предпосылки, способствовавшие развитию воспаления, и изменения, возникшие в организме в активную стадию воспаления, не исчезают при ремиссии пиелонефрита (т.е. после исчезновения клинических симптомов и при отсутствии бактериурии и пиурии). Гиперурикемия, эндотоксин, провоспалительные цитокины, продукты свободнорадикального окисления, кристаллурия, экскреция органоспецифических ферментов (щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтрансфераза), а также маркеры нарушения ремоделирования костной ткани (остеокальцин, С-концевой телопептид) в стадии ремиссии выявляются в значительно меньшей степени, чем на высоте воспаления, но не достигают нормальных значений [12, 25–28]. Очевидно, это способствует хроническому течению воспаления и приводит к склерозированию почки.

Клинические проявления ИМС у подростков отражают особенности пубертатного периода. Показано достоверное снижение показателей физического развития по интегральному показателю (соматотип) и его дисгармонизация, торможение темпа биологического развития по сравнению со сверстниками, не имеющими данной патологии [29]. Половое развитие подростков с хронической патологией органов мочевой системы также отличается от здоровых сверстников. Гормональная регуляция полового развития в большей степени изменена у мальчиков, что согласуется с более частой ее задержкой. Все 100% мальчиков с наличием хронического пиелонефрита на фоне порока развития ОМС имели отставание в формиро-

вании вторичных половых признаков. У девочек наиболее частое нарушение полового развития выявлено в группах тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) и врожденных пороков развития ОМС. Уровни пролактина и кортизола во всех клинических группах девочек с хронической почечной патологией достоверно выше контрольных величин [30]. Сочетание гинекологической и нефроурологической патологии в педиатрии достигает 57%. Наиболее частое заболевание в этой сфере – неспецифический вульвовагинит, в этиологии которого, так же как и при ИМС, преобладают грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* [31]. Сочетание приобретенной патологии органов пищеварения и мочевого выделения, по разным источникам, достигает 40–90% [32, 33]. По данным М. С. Котляровой, ведущими факторами риска сочетанной патологии почек и органов пищеварения у детей являются нейровегетативные дисфункции (82%) в сочетании с нарушением обмена кальция, щавелевой и мочевой кислоты по гиперэкскреторному типу (56%), двигательные нарушения мочевой и пищеварительной системы [34].

Для ранней диагностики поражения почек у детей и подростков наиболее перспективными считаются маркеры повреждения проксимальных канальцев: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), провоспалительный интерлейкин-18 (IL-18), KIM-1 (kidney injury molecule-1, молекула повреждения почки-1) и LFABP (liver fatty acid binding protein, белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма). К ним в последнее время добавляют рецептор коллагена Human Discoidin Domain Receptors 1 (DDR1, дискоидиновый домен-рецептор-1). DDR-1 является тирозинкиназным рецептором (RTK). Он модулирует воспалительный процесс, отложение внеклеточного матрикса и фиброз и может служить ранним маркером фиброза почки при хроническом пиелонефрите. У длительно болеющих детей с частыми обострениями DDR-1 остается повышенным в крови и в стадии ремиссии пиелонефрита [35, 36]. Широкому внедрению этих маркеров в педиатрическую нефрологию препятствует отсутствие нормальных показателей у детей разных возрастных групп. В 2015 году были представлены средние референсные данные для липокалина, ИЛ-18, KIM-1 и LFABP при обследовании 368 здоровых детей от 0 до 18 лет. На сегодняшний день это, очевидно, наибольшая когорта здоровых детей. Однако при определении нормальных

показателей отдельно в разных возрастных группах обнаружены достоверные различия. Авторы отметили возрастание значений этих маркеров в моче с возрастом. Различия нормальных показателей по полу доказаны для липокалина и ИЛ-18: во всех возрастных группах показатели у лиц женского пола достоверно превышают таковые у индивидуумов мужского пола [37]. Эта закономерность для липокалина подтверждается даже при обследовании новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Объяснений причин гендерных различий пока нет [38].

Антибактериальная терапия должна начинаться при первых признаках ИМС. Доказано, что лечение, начатое позже 4 дней, не предотвращает рубцовые изменения в почке [39]. Однако подбор адекватной терапии становится всё более сложной задачей. Резистентность бактерий к антибиотикам – глобальная проблема. В большинстве стран отмечено снижение чувствительности грамотрицательной флоры к ампициллину и котримоксазолу. По данным американских педиатров, низкая чувствительность к ампициллину отмечена даже при его сочетании с клавуланатом; сохраняется максимальная активность к цефалоспорином последних поколений (цефтриаксон – 97%; цефазолин – 90%). Нитрофурановые производные высоко активны (до 95%), но они плохо проникают в почечную паренхиму [40]. Фторхинолоны высоко активны против грамположительных и грамотрицательных бактерий; препарат 4-го поколения – моксифлоксацин – действует и на микобактерии туберкулеза [41]. Однако прием этой группы разрешен только с 18 лет.

По данным индийских микробиологов, большинство штаммов резистентны к 4 антибиотикам и более [42]. Для целенаправленного подбора антибиотиков необходим постоянный мониторинг чувствительности штаммов, циркулирующих в данной местности. Изучение чувствительности к антибиотикам грамотрицательной флоры Санкт-Петербурга, проводимое кафедрой микробиологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (зав. – профессор В.В. Тэц), дало результаты, сопоставимые с другими регионами: имипинем – 100%, цефотаксим – 97%, цефтазидим – 94%, амикацин и гентамицин – 57%, офлоксацин – 83%, ципрофлоксацин – 73%, нитрофурантоин – 60%, амоксициллин – 27%, амоксициллин/клавулановая кислота – 78% [43].

Несмотря на общепризнанный факт, что кишечная флора служит основным резервуаром па-

тогенных бактерий для мочевой системы, вопрос о влиянии пробиотиков на степень риска появления или рецидивов ИМС не решен окончательно. В частности, E.M. Schwenger et al. отрицают ценность пробиотиков для первичной и вторичной профилактики ИМС [44].

Успешное лечение ИМС невозможно без нормализации уродинамики. При любом типе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря первоочередной задачей является устранение гипоксии детрузора и ликвидация гиповитаминозов В₂ и В₆, как правило, ассоциированных с патологией мочевого пузыря. Для коррекции гиперрефлекторной дисфункции с 5-летнего возраста применяется оксипутирина гидрохлорид («Дриптан»); для детей с массой тела более 35 кг (10–12 лет) разрешено применение пропиверина («Миктонорм»). Лечение гипорефлекторной дисфункции – значительно более трудная задача. Этот вариант, как правило, связан с выраженной неврологической патологией, нередко сочетается с энкопрезом и требует наблюдения невролога. Лечебные воздействия направлены на повышение порога чувствительности, тонуса и сократительной активности МП. Дистигмина бромид («Убретид») из группы М-холиномиметиков обладает рядом побочных свойств, ограничивающих его применение [44].

Клюква (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) – единственное растение, признаваемое доказательной медициной при лечении ИМС. Проантоцианидины – группа веществ, недавно выделенных из клюквы, обладает антиадгезивной активностью против штаммов уропатогенных бактерий, как чувствительных, так и резистентных к антибиотикам [45].

В комплекс реабилитации детей и подростков, перенесших пиелонефрит, всё шире включаются специальные упражнения лечебной физкультуры, применение минеральных вод, грязелечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое число исследований, посвященных ИМС у детей и подростков, результаты лечения и наблюдения нельзя признать удовлетворительными. Необходимо создание патогенетически обусловленных схем диспансерного наблюдения с учетом преморбидного состояния, «метаболического портрета» и возрастных особенностей пациента. Нуждается в расширении список лабораторных показателей, характеризующих степень воспаления ОМС. Реализация этих мер позволит замедлить прогрессирование ХБП у детей, подростков и взрослых пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эрман МВ. Хронические прогрессирующие заболевания у детей, требующие принятия медико-социальных решений. СПб., 2014 [Erman MV. Hronicheskie progressirujushchie zabol-evanija u detej trebujushchie prinjatija medico-sochialnih reshenij. SPb., 2014]
2. Carolyn LA, Chandar J, Rodriguez MM et al. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr nephrol* 2010; 23(3): 413-419
3. Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и её корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10(2): 153-159 [Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV I dr. Hyperuricemia I ee korrelyati v rossijskoj populachii (rezultati epidemiologicheskix issledovanij ESSE-RF) rachionalnaja farmakoterapija v kardiologii 2014; 10(2): 153-159]
4. Малявская СИ, Лебедев АВ. Гиперурикемия и нарушения липидного спектра у детей и подростков г. Архангельска. *Практическая медицина. Педиатрия* 2015; 07(15) pmarchive.ru/giperurikemiya [Maljavskaja SI, Lebedev AV. Hyperuricemia I narushenija lipidnogo spectra u detej I podrostkov g. Arhangelska. *Practicheskaja medichina. Peidatria* 2015 07 (15)]
5. Мухин НА. Уратная нефропатия – от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа. *Нефрология* 1997; 1 (3): 7-10 [Muhin NA. Uratnaja nephropatia – ot 'bessimptomnoj' hyperurikosurii do hronicheskogo hemodialisa. *Nephrologia* 1997; 1(3): 7-10]
6. Alan F Wright, I. Rudan, ND Hastie, Campbell H A “complexity” of Urate transporters. *Kidney International* 2010; 78: 446-452
7. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996; 39: 1119-1122
8. Gluckman P,anson M (eds). The fetal Matrix: Evolution, development and Disease. Cambridge: *Cambridge University Press*, 2005
9. Вялкова АА, Гриценко ВА, Данилова ЕИ, Седашкина ОА. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. *Педиатрическая фармакология* 2009; 6 (2) [Valkova AA, Grichenko VA, Danilova EI, Sedashkina OA. Obosnovanie kliniko-mikrobiologicheskix podhodov k lechenijuniu I profilaktike rechidivov pielonephrita u detej. *Pediatricheskaja farmakologia* 2009; 6 (2)]
10. Мещерякова ЕЕ, Королева ИВ, Елизарова СЮ и др. Психовегетативные особенности и состояния нижних мочевых путей у подростков с хроническим обструктивным пиелонефритом. *Современные наукоемкие технологии* 2012; 7: 21-22 [Mescherjakova EE, Koroleva IV, Elizarova SU I dr. Psihovegetativnie osobennosti I sostojanija nijnih mochevih putej u podrostkov s chronicheskim obstructivnim pielonephritom. *Sovremennije naukoemkie tehnologii*. 2012; 7: 21-22]
11. Осипов ИБ, Сарычев СА, Лебедев ДА, Щедрина АЮ. Структурирование урологических проявлений каудальной миелодисплазии у детей. *Урологические ведомости* 2015; 5 (1): 83-84 [Osipov IB, Sarichev SA, Lebedev DA, Schedrina AU. Strukturirovanie urologicheskix projavlenij kaudalnoj mielodisplasii u detej. *Urologicheskie vedomosti* 2015; 5 (1): 83-84]
12. Свинтицкая ВИ. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей. *Автореферат дис... к.м.н., М.*, 2009 [Svintichikaja VI. Naruschenie fosforno-kalchievogo obmena I kostnogo metabolism pri tubulointerstichialnih zabol-evanijah pochk u detej. *Avtoreferat dis... k.m.n./ M.*, 2009]
13. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ. Идиопатическая гиперкальциурия у детей. *Нефрология* 2014; 18 (1): 33-52 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vihodcheva GI. Idiopaticheskaja hyperkalchiuria u detej. *Nephrologija* 2014; 18(1): 33-53]
14. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ. Современные представления об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии. *Нефрология* 2015; 19 (4):29-40 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vihodcheva GI. Sovremennije predstavlenija ob

etiologii i patogenese idiopaticheskoj hyperkalchiurii. *Nephrologija* 2015; 19 (4): 29-40]

15. Bianco SD, Peng JB, Takanaga H et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the *Trpv6* calcium channel gene. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 274-285

16. Бельмер СВ, Гасилина ТВ. Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность. *Лечащий врач* 2013; 6: 20-24. [Belmer SV., Gasilina TV., Sistemi organov pischevarenija i organov mochevideleija: morfofunkcionalnaja i klinicheskaja obschnost. *Lechschij vrach* 2013; 6: 20-24]

17. Марталог ПН, Баландина МП, Черемней ЛГ и др. Антибиотикотерапия инфекции мочевой системы у детей в амбулаторной практике. *Перинатология и педиатрия* 2013; 3(5): 89-91 [Martalog PN, Balandina MP, Cheremnej LG et al. *Perinatologija i pediatrija* 2014; 3 (5): 89-91]

18. Пономарева АА. Применение фармакоэкономических методов для подбора оптимальной схемы антибактериальной терапии пиелонефрита у детей. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2016; 4(1) www.pharmacoeconom.com [Ponomareva AA. *Primenenie farmacoekonomicheskikh metodov dlja podbora optimalnoj shemi antibakterialnoj terapii pielonephrita u detej. Farmaekonomika: teorija i praktika* 2016; 4 (1)]

19. Rachel S et al. Antibiotic Resistance Patterns of Outpatient Pediatric Urinary Tract Infections *J Urol* 2013 July; 190(1): 222-227 doi: 10.1016/j.juro.2013.01.069

20. Jill S. Huppert, Frank Biro, Dongmei Lau et al. Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI? *J Adolesc Health* 2007; May; 40 (5): 418-424

21. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A et al. Association Between Uropathogen and Pyuria. *Pediatrics* 2016; 138(1):e20160087

22. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ. Эндотоксин и хроническое воспаление при хронической болезни почек. *Нефрология* 2016; 20(6): 26-32

23. Аниховская ИА, Опарина ОН, Яковлева ММ, Яковлев МЮ. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома. *Физиология человека* 2006; 32 (2) Ж 87-91 [Anichovskaja IA, Oparina ON, Jakovleva MM, Jakovlev MU. Kischechnij endotoxin kak universalnij factor adaptachii i patogenesa obschego adaptacionnogo syndrome. *Fiziologija cheloveka* 2006; 32 (2) J 87-91]

24. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity and chronic inflammation. *Diabetes Care* 2011; 34(8): 1809-1815. doi: 10.2337/dc.10-2197

25. Пекарева НА. Особенности баланса цитокинов в сыворотке крови и моче детей с хроническим пиелонефритом в стадии обострения. *Аллергология и иммунология* 2006; 6(3): 339 [Pekareva NA. Osobennosti balansa chitokinov v sivorotke krvi i moche detej s chronicheskim pielonephritom v stadia obostrenija. *Allergologija i immunologija* 2006; 6(3): 339]

26. Галеева АВ, Сафина АИ. Клинико-микробиологические особенности течения пиелонефрита у детей раннего возраста. *Каз мед ж* 2006; 87(5): 108-109 [Galeeva AV, Safina AI. Kliniko-mikrobiologicheskie osobennosti techenija pielonephrita u detej rannego vozrasta. *Kaz Med J* 2006; 87 (5): 108-109]

27. Приезжева ЕЮ, Лебедько ОА. Особенности оксидативного статуса у детей с хроническим течением пиелонефрита в стадии обострения и ремиссии на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы. *Дальневосточный мед журн* 2009; 2: 67-69. [Priezhchaja EU, Lebedko OA. Osobennosti oksidativnogo statusa u detej s chronicheskimi techeniem pielonephrita v stadia obostrenia i remissii na fone vroždennih porokov rasvitiija organov mochevoj sistemi. *Dalnevostochnij med. Jurnal* 2009; 2: 67-69]

28. Pavlova EL, Litova MI, Savov VM. Oxidative stress in children with kidney disease. *Pediatr nephrol* 2005; 20: 11: 1599-1604

29. Кучеров ВА, Матвеев СВ, Дидур МД. Обоснование и эффективность программ реабилитации у подростков с патологией мочевой системы. *Уральский медицинский ж*

2013; 113(08): 101-104 [Kuchеров VA, matveev SV, Didur MD. Obosnovanie i effektivnost program reabilitachii u podrostkov s patologiej mochevoj sistemi. *Uralskij medichinskij j* 2013; 113(08): 101-104]

30. Учакина РВ, Лощенко МА, Козлов ВК. Особенности полового развития и гормональный статус подростков с хронической почечной патологией. *Дальневосточный медицинский научно-практический журнал* 2012; 37 (2): 41-47 [Uchakina RV, Loschenko MA, Kozlov VK. Osobennosti polovogo rasvitiija i gormonalnij status podrostkov s chronicheskoi pochechnoj patologiej. *Dalnevostochnij medichinskij nauchno-practicheskij jurnal* 2012; 37 (2): 41-47]

31. Силенко ОН, Савенкова НД, Кутушева НД. Гинекологическая патология у девочек с инфекцией мочевой системы. *Педиатр* 2011; 2 (4): 7-11 [Silenko ON, Savenkova ND, Kutuscheva GF. *Ginecologicheskaja patologija u devochec s infeciej mochevoj sistemi. Pediatr* 2011; 2 (4): 7-11]

32. Вема МВ. Взаимосвязь патологии мочевой системы и органов пищеварения у детей. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2012; 2-1(84): 17-19. [Vema MV. *Vzaimosvjaz patologii mochevoj sistemi i organov pischevarenija u detej. Bulletin VSNC SO RAMN* 2012; 2-1(84): 17-19]

33. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003 Jul 15; 139(2): 137-147

34. Котлярова МС. Особенности сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии. *Рос педиатр журнал* 2003; (3): 19-21 [Osobennosti sochetannoi patologii pochek i organov pishchevarenija nemikrobnij e'tiologii. *Ros. pediatr, zhurn* 2003; (3): 19-21]

35. Carlo Alfieri, Panagiotis Kavadas, Paola Simonini et al. Discoidin domain receptor-1 and periostin: new players in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; Dec, 30(12): 1965-1971

36. Каладзе НН, Слободян ЕИ. Роль Human Discoidin Domain Receptors 1 в прогрессировании хронического пиелонефрита у детей. *Таврический медико-биологический вестник* 2013; 15 (2): 47-58 [Kaladze NN, Slobodjan EI. Rol Human Discoidin Domain Receptors 1 v progressirovanii chonichescogo pyelonefrita u detej. *Tavricheskij medico-biologicheskij vestnic* 2013; 15 (2): 47-58]

37. Michael R et al. Author Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2015 April; 30(4): 677-685. doi: 10.1007/s00467-014-2989-y.

38. Trang K. Huynh, David A. Bateman, Elvira Parravicini et al. Reference values of urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2009; Nov. 66(5): 528-532 doi: 10.1203/PDR.Ob013e318baa3dd

39. Malcolm G Coulthard, Heather J Lambert, Susan J Vernon et al. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arc Dis Child* 2014; 99: 342-347 doi: 10.1136/archdischild-2013304428

40. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2014; 128: 595-610

41. Mary Anne Jackson, MD, FAAP, Gordon E. Schutze The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics* 2016; 138(5): e20162706

42. Mohammed Akram, Mohammed Shahid, Asad U Khan. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infection in JNMC Hospital Aliga. *J Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2007; 6: 4. doi: 10.1186/1476-0711-6-4

43. Тэц ВВ. Микроорганизмы и антибиотики. КЛЕ-Т. СПб., 2009; 168 с. [Tech VV. *Microorganismes i antibiotici. KLE-T. SPb.*, 2009; 168]

44. Смирнова НН, Купrienko НБ. Заболевания органов мочевой системы врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Издательство ПСПбГМУ, СПб., 2014. 40 с. [Smirnova NN, Kuprienko NB. *Zabolevanija organov mochevoj sistemi vroždennogo*

I priobretennogo haraktera na fone displasii soedinitelnoj tkani u detej i podrostov. Izdatelstvo PSPbGMU, SPb., 2014, 40 s.]

45. Jarmo Salo, Matti Uhari, Merja Helminen et al. Cranberry Juice for the Prevention of Recurrences of Urinary Tract Infections in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54(3):340–346

Сведения об авторах:

Проф. Смирнова Наталия Николаевна, д-р мед. наук
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Prof. Smirnova Natalia N MD, PhD, DmedSci

Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, department of pediatrics. Phone: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Доц. Куприенко Наталья Борисовна, канд. мед. наук
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

Senior lecturer Kuprienko Natalja B.

Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, department of pediatrics. Phone: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.02.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 01.02.2018

Accepted for publication: 22.05.2018