На правах рукописи

Просова Елена Евгеньевна

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ: КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ УРОДИНАМИКИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

14.01.08 Педиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Горемыкин Владимир Ильич**,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Вялкова Альбина Александровна**,
доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России; кафедра факультетской педиатрии, заведующий кафедрой;
Макарова Тамара Петровна, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; кафедра госпитальной педиатрии, профессор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «____» 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.05 ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012 г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой дивизии, 6/9, к. 5 и на сайте: http://www.sgmu.ru/sci/dissov ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент **Т.Е. Липатова**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия отмечается неблагоприятная тенденция к росту в детской популяции рецидивирующего пиелонефрита, на фоне которого имеется высокий риск развития хронической почечной недостаточности и снижения качества жизни уже в детском возрасте, что привлекает внимание исследователей к данной проблеме [Вялкова А.А., 2010; 2018; Коровина Н.А., Мумладзе Э.Б., 2008; 2016; Морозов С.Л., Длин В.В., 2018].

У детей с хроническим пиелонефритом (ХП) в 70–80% случаев регистрируется наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), что позволяет признать наличие ПМР ведущим патогенетическим фактором в развитии ХП и его обострений. Рассматривая механизмы развития наиболее часто встречающихся активных ПМР, необходимо учитывать состояние уродинамики как верхних, так и нижних мочевых путей, в частности соотношение между электрической активностью мочеточников, скоростными показателями его выбросов и регулирующим влиянием вегетативной нервной системы, что до настоящего времени не нашло должного отражения в научной литературе [Хрущева Н.А., Миронова Н.В., 2012; Морозова О.Л., Морозов Д.А., 2017;, Milošević D., Batinić D., 2016; Malhotra N.R., Green J.R., 2017].

Сегодня, по данным литературы, эффективность существующих методов профилактики остается низкой, что требует совершенствования как существующих методов противорецидивного лечения, так и разработки новых подходов [Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., 2009; Мазаев Г.В., 2012; Макарова Т.П. 2013; Эрман М.В., 2014; Козловский А.А., 2014; Zorc J.J., Levine D.A., 2005; Hensey C.C., Sett A., 2017].

В рамках данной проблемы перспективным представляется использование неинвазивных методов стимуляции мочеточников для восстановления уродинамики верхних мочевых путей, с одной стороны. Однако существующие методы обладают рядом недостатков, к которым следует отнести инвазивность, наличие возможных осложнений, невозможность применения у детей раннего возраста и т. п., что ограничивает их применение и требует поисков новых путей решения, в частности использования электрической стимуляции мочеточников. Вторым направлением для совершенствования методов профилактики может быть использование релаксационного дыхания, которое опосредовано через вегетативную нервную систему оказывает положительное влияние на уродинамику верхних мочевых путей. С другой стороны, практическое применение данных методов может оказаться наиболее эффективным при их реализации с позиций хронотерапии. В то же время хронотерапевтический подход к профилактике обострений ХП у детей до настоящего времени не используется и требует дальнейшего изучения [Балуева Л.Г. 2013; Козловский А.А. 2014; Дружинина Т.В. 2016].

В целом перечисленные и нерешенные проблемы в области изучения механизмов формирования и профилактики рецидивов ХП у детей обусловливают актуальность, научную и практическую значимость настоящей работы.

Степень разработанности темы

По данным литературы, эффективность методов профилактики обострений ХП остается достаточно низкой, что требует совершенствования существующих методов противорецидивного лечения и разработки новых подходов [Вялкова А.А., 2018; Иремашвили В.В., 2007; Попыванова Ю.В., 2011; Эрман М.В., 2011; Ганузин В.М., 2013]. Перспективным в этом плане направлением может быть анализ значимости нарушений уродинамики верхних мочевых путей в формировании ПМР и использование электростимуляции мочеточников для их коррекции [Мальцев С.В., Михайлова Т.В.,Мустакимова Д.Р., 2010; Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., 2013]. Не менее актуальной представляется возможность реализации хронотерапевтических подходов к профилактике обострений ХП. Указанные и нерешенные проблемы в области профилактики обострений ХП указывают на необходимость дальнейших исследований в указанной области.

Цель исследования – совершенствование методов профилактики хронического пиелонефрита у детей с учетом состояния уродинамики верхних мочевых путей и реализации хронотерапевтического подхода к их проведению.

Задачи исследования:

1. Провести комплексный анализ факторов риска развития обострений хронического пиелонефрита для прогнозирования течения заболевания.
2. Проанализировать качественные и количественные соотношения между спектральными характеристиками электрической активности мочеточников, скоростными показателями их выбросов, состоянием вегетативной нервной системы, выраженностью пузырно-мочеточникового рефлюкса.
3. Оценить влияние электрической стимуляции мочеточников на показатели уродинамики верхних мочевых путей у детей с хроническим пиелонефритом.
4. Изучить влияние фаз дыхания на показатели уродинамики верхних мочевых путей у детей с хроническим пиелонефритом.
5. Разработать хронотерапевтический подход к применению электростимуляции мочеточников и релаксационного типа дыхания в комплексе мероприятий по профилактике рецидивов хронического пиелонефрита у детей и оценить его эффективность.

Научная новизна

1. На основании комплексного анализа факторов риска развития обострений хронического пиелонефрита впервые предложен метод прогнозирования их развития.
2. Впервые установлены качественные и количественные соотношения между электрической активностью мочеточников, состоянием уродинамики верхних мочевых путей, показателями вегетативной нервной системы, что позволяет реализовать новые подходы к профилактике обострений хронического пиелонефрита у детей.

3. Получены данные о положительном влиянии впервые разработанной методики для электрической стимуляции мочеточников (авторское свидетельство на изобретение РФ № 2564753, МПК А61 № 32) в сочетании с релаксационным дыханием в момент мочеиспускания на показатели уродинамики верхних мочевых путей в виде повышения скорости мочеточниковых выбросов.

4. Впервые предложен хронотерапевтический подход к использованию нового метода электрической стимуляции мочеточников, релаксационного дыхания в комплексе профилактических мероприятий по предотвращению обострений хронического пиелонефрита у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан метод прогнозирования развития обострений хронического пиелонефрита у детей. Установлены качественные и количественные соотношения между электрической активностью мочеточников, степенью пузырно-мочеточниковых рефлюксов, состоянием вегетативной нервной системы, фазами дыхания, что позволяет приблизиться к пониманию механизмов формирования обострений хронического пиелонефрита у детей и наметить новые пути по их профилактике. Предложенный хронотерапевтический подход к применению нового метода электростимуляции мочеточников и релаксационного дыхания в комплексе общепризнанных мероприятий по профилактике обострений хронического пиелонефрита у детей позволяет снизить риск их возникновения на 20–25%.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стало применение комплекса общеклинических, клинико-лабораторных, клинико-инструментальных, электрофизиологических методов исследования для оценки состояния уродинамики верхних мочевых путей, вегетативной нервной системы у детей с хроническим пиелонефритом с целью обоснования возможности применения электрической стимуляции мочеточников и релаксационного типа дыхания для профилактики обострений заболеваний у детей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие рецидивов хронического пиелонефрита в значительной мере ассоциировано с высокой степенью выраженности пузырно-мочеточникового рефлюкса и наличием нескольких очагов хронической инфекции.

2. Скоростные показатели мочеточниковых выбросов у детей с хроническим пиелонефритом определяются преимущественно тонусом вегетативной нервной системы, длительность выбросов связана с ее реактивностью, а лабильность коррелирует с частотой.

3. Установлено положительное влияние электрической стимуляции мочеточников на состояние уродинамики верхних мочевых путей у детей с

хроническим пиелонефритом, что может быть использовано в комплексе мероприятий по профилактике его обострений.

4. Релаксационный тип дыхания у детей в момент мочеиспускания при соотношении вдох / выдох $^1/_4$ положительно отражается на скоростных показателях мочеточникового выброса и может быть использован в комплексе как лечебных, так и профилактических мероприятий у детей с хроническим пиелонефритом.

5. Хронотерапевтический подход к использованию электростимуляции мочеточников и релаксационного дыхания в комплексе профилактических мероприятий по предотвращению обострений хронического пиелонефрита у детей позволяет снизить риск их развития на 20–25%.

Степень достоверности работы

Достоверность результатов выполненной работы подтверждается достаточным и репрезентативным объемом групп обследования, использованием современных информативных клинических, клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования. Полученные данные статистически обработаны с использованием современных методов математической статистики. Выводы, практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на XII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и хирургии» (Москва, 22–24 октября 2013 г.); II Всероссийской неделе медицинской науки с международным участием «Динамическая активность системы мочевыделения у детей с вторичным хроническим пиелонефритом» (Саратов, 2013 г.); II Всероссийской неделе медицинской науки с международным участием; 74-й студенческой межрегиональной научно-практической конференции «Молодые ученые – здравоохранению» «Особенности психовегетативного статуса у детей с хроническим пиелонефритом» (Саратов, 2013 г.)

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу клиники факультетской педиатрии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева (акт № 3 от 26.02.2019 «Хронотерапевтический подход к использованию электростимуляции мочеточников и релаксационного дыхания в комплексе профилактических мероприятий у детей с хроническим пиелонефритом.»; акт № 4 от 26.02.2019 «Электростимуляция мочеточников у детей с хроническим пиелонефритом»), в педиатрические отделения ГУЗ «Саратовская городская детская больница № 7» (акт № 2 от 26.02.2019 «Хронотерапевтический подход к использованию электростимуляции мочеточников и релаксационного дыхания в комплексе профилактических мероприятий у детей с хроническим пиелонефритом») используется при чтении лекций на кафедре факультетской

педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Личный вклад автора в получение научных результатов

Автор выступала в качестве лечащего врача у 65% детей, принявших участие в исследовании, самостоятельно обобщала информацию по теме исследования, представленную в отечественной и зарубежной литературе. В соответствии с поставленной целью исследования автором предложен его дизайн, самостоятельно проведен сбор клинических данных, определены исследуемые показатели, проведен анализ данных лабораторных и инструментальных исследований и их статистическая обработка, сформулированы положения, выносимые на защиту, и выводы, предложены практические рекомендации, подготовлены материалы для публикации, самостоятельно сделаны доклады на научно-практических конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5статей в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых, научных изданий, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение № 2564753 от 19.06.2014 «Способ содействия пассажу мочи в мочеточнике».

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена на базе клиники факультетской педиатрии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в рамках научного исследования кафедры по теме: «Охрана здоровья матери и ребенка: научно-фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза и создания новых технологий диагностики, лечения, организации специализированной и профилактической помощи (регистрационный номер АААА-А19-119032590009-9).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 98 отечественных и 98 зарубежных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 21 таблицей и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала исследования

Работа выполнена на базе клиники факультетской педиатрии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в период с 2011 по 2017 г. Под

наблюдением находилось 156 детей в возрасте от 5 до 16 лет. По результатам полного клинического обследования вторичный обструктивный пиелонефрит был выявлен у 122 детей, вторичный дисметаболический – у 34 пациентов. Группа контроля была представлена 30 практически здоровыми детьми того же возраста.

Программа обследования соответствовала стандартному протоколу обследования больных с хроническим пиелонефритом в стационаре согласно приказу Минздрава России № 125 от 28.02.2006, клиническому протоколу диагностики и лечения пиелонефрита у детей и подростков, утвержденному экспертной комиссией Минздрава России № 23 от 12.12.2013, стандарту медицинской помощи больным с пиелонефритом – приложение № 27 2012 г. Ретроспективный анализ истории заболевания проводился по стационарным выпискам от предыдущих госпитализаций, амбулаторным картам, тщательно собранного анамнеза.

Дизайн исследования

Первый этап был посвящен причинам формирования обострений ХП. В рамках выполнения этой задачи проведено одномоментное поперечное рандомизированное исследование случай-контроль с анализом обострений в течение одного года у 156 детей страдающих хроническим пиелонефритом. Исследование причин обострений заболевания выявлялось в ходе тщательно собранного анамнеза, анализа амбулаторных карт и историй болезни.

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по течению заболевания

Пациенты с ХП от 5–16 лет (n = 156)	
1 группа. Рецидивирующее течение пиелонефрита (n = 130)	2 группа Латентное течение пиелонефрита (n = 26)

В ходе второго этапа исследования для оценки воздействия ВНС и фаз дыхания на уродинамику верхних мочевых путей проведен анализ соотношений между электрической активностью мочеточников, скоростными показателями мочеточниковых выбросов, состоянием ВНС и фазами дыхания.

Таблица 2. Распределение пациентов в группах с различной степенью ПМР

Пациенты с ХП от 5–16 лет (n = 156)				
Дети с ХП без ПМР n = 50	Дети с ХП с ПМР I степени n = 57	Дети с ХП с ПМР II степени n = 35	Дети с ХП с ПМР III степени n = 14	Группа контроля n = 30

Третий этап исследования – это интервенционное контролируемое исследование, в ходе которого проводили электростимуляцию мочеточников, а также отрабатывали релаксационный тип дыхания.

Таблица 3. Распределение детей с хроническим пиелонефритом в группы с учетом возрастных анатомо-физиологических особенностей

Пациенты с ХП от 5–16 лет (n = 156)

5–10 лет n = 68	11–13 лет n = 32	14–15 лет n = 41

Заключительный, четвертый, раздел исследования был посвящен оценке значимости электрической стимуляции мочеточников и релаксационному дыханию с хронотерапевтических позиций для повышения эффективности общепризнанных профилактических мероприятий, направленных на снижение рисков развития рецидивов ХП в течение года.

Таблица 4. Распределение пациентов на группы в зависимости от сезонности обострений и проведения комплекса профилактических мероприятий

Пациенты с ХП от 5–16 лет (n = 156)			
Пациенты с сезонными обострениями ХП (n = 110)		Пациенты с отсутствием сезонности обострений ХП (n = 46)	
Основная группа (n = 58) получали комбинацию стандартной профилактики с электростимуляцией мочеточников и релаксационным дыханием	Группа сравнения (n = 52) получали стандартную профилактику	Основная группа (n = 29) получали комбинацию стандартной профилактики с электростимуляцией мочеточников и релаксационным дыханием	Группа сравнения (n = 17) получали стандартную профилактику

Методы исследования

Экскреторная и микционная цистоуретрография проводилась на рентгенографическом аппарате СД-РА PHILIPS 1997 г.

Для нормализации уродинамики верхних мочевых путей проводили электромиостимуляцию на аппарате «Миоволна» (ООО «ТРИМА», Саратов, регистрационное удостоверение Минздрава России № ФСР 2010/06873 от 01.03.2010) по разработанной методике, авторское свидетельство на изобретение РФ № 2564753, МПК А61 № 32. Электростимуляцию проводили в течение 10 минут импульсами возбуждения 1 длительностью 5–10 мс с периодом следования 20–30 мс, сгруппированными в пачку 2 длительностью 0,3–0,6 сек с частотой повторения 0,3–0,4 Гц, при амплитуде 2–4 В.

Исследование мочеточникового выброса проводилось с помощью эхографии на аппарате экспертного класса Vivid Pro 2004 г.; сследование электрической активности мочеточников – электроэнцефалографа Нейрон-Спектр-4/П 2010 г. (ООО «Нейрософт», г. Иваново, регистрационное удостоверение Минздрава России № ФСР 2009/04073). Электроды устанавливались на область проекции мочеточника на поверхность тела человека. Для всех пациентов с ХП проводили запись длительностью 90 сек: в покое – пациент располагался в положении лежа на кушетке, при электромиостимуляции мочеточников, спустя 30 мин после электромиостимуляции. По окончании каждой записи динамики

электропотенциалов формировался текстовый файл, содержащий амплитудные значения для каждого из отведений (три столбца) и соответствующий столбец значений времени. Затем каждый файл обрабатывался при помощи специальной программы в пакете MathCad v.14. Результатом работы программы был расчет и запись файла, содержащего спектры колебаний электрического потенциала для каждого отведения.

Для оценки тонуса вегетативной нервной системы производился расчет индекса Кердо по формуле: $ВИ = (1 - \frac{Д}{Р})$, где Д – величина диастолического давления, Р – частота сердечных сокращений в 1 мин. В ходе работы для исследования вегетативной реактивности использовали давление на рефлексогенные зоны: глазосердечный рефлекс (Даньини – Ашнера), синокардиальный (Чермака – Геринга) и солярный (Тома – Ру).

Выраженность тревожности определяли с помощью компьютерного варианта цветового теста Люшера (в адаптации Л.Н. Собчик 2001 г., для детей 5–8 лет (СПб.: Иматон, 2000)).

Обучение диафрагмально-релаксационному типу дыхания (методика А.А. Сметанкина (патент на изобретение № 2224455 от 17.12.2002 «Способ Сметанкиных тренировки диафрагмального дыхания»)) в целом сводилась к тому, чтобы выдох был, по крайней мере, в два раза длиннее вдоха. При правильном выполнении упражнения частота дыхания должна составлять 5–7 в мин.

Для статистической обработки результатов исследования применяли пакеты специализированных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 6.0». Определяли среднюю арифметическую (M) и ошибку средней арифметической (m), применяли параметрические (t-критерий Стьюдента) методы. Взаимосвязь между изучаемыми количественными параметрами оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена (r). Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При рассмотрении причин возникновения обострений ХП было установлено, что они в значительной мере ассоциированы с факторами риска его развития. При анализе полученных данных четкой зависимости между конкретными очагами инфекции и частотой обострения ХП у детей не выявлено (табл. 5). У детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта одно обострение ХП зарегистрировано в 22,2% случаев, два обострения – у 27,2% детей, в то время как более трех обострений наблюдалось в 22,7% случаев. Однако при сочетании двух и более очагов инфекции наблюдалась четкая тенденция к увеличению числа обострений в год. В указанной группе одно обострение наблюдалось в 17,3% случаев, в то время как два – у 26,0% больных и более трех – у 52,7% обследованных.

Таблица 5. Соотношения между частотой обострений ХП в течение года и наличием факторов риска, способствующих рецидиву

Факторы риска	n	Частота встречаемости рецидивов (абс./%)							
		1 раз/год		2 раз/год		3 раз/год		> 3 раз/год	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Очаги инфекции:									
Заболевания желудочно-кишечного тракта	18	4	22,2	6	27,2	3	13,6	5	22,7
Хронический тонзиллит	31	10	32,2	13	41,9	6	19,3	2	6,4
Кариес	36	5	13,8	14	38,8	9	25,0	8	22,2
Аденоидит	22	3	13,6	8	36,3	6	27,2	5	22,7
Сочетание факторов	23	4	17,3	6	26,0	11	47,5	12	52,7
Микробная флора									
Escherichia coli	87	29	33,3	31	35,6	27	31,0	8	9,1
Proteus spp.	26	8	30,7	6	23,0	4	15,3	8	30,7
Klebsiella spp.	16	4	25,0	2	12,5	6	37,5	4	25,0
Enterobacter spp.	11	3	27,2	2	18,1	4	36,3	2	18,1
Другие	16	4	25,0	4	29,0	2	12,5	6	37,5
Причины обструкции									
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс									
I степени	57	20	35,0	24	42,1	9	15,7	4	7,0
II степени	35	6	17,1	16	45,7	5	14,2	8	22,8
III степени	14	2	14,2	3	21,4	3	21,4	6	42,8
Внутрипочечные и / или абберантные сосуды	56	16	28,5	9	16,0	20	35,7	11	19,6
Удвоение почек	25	4	16,0	12	48,0	9	34,6	4	16,0
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	65	10	15,3	13	20,0	20	30,7	15	23,0
Сочетание причин обструкции	48	8	16,8	8	16,6	12	25,0	18	37,5

Среди причин обструкции наблюдалась четкая взаимосвязь между степенью ПМР и частотой обострений ХП. При увеличении тяжести ПМР с I до III степени количество детей с одним обострением в год уменьшается с 35,0% до 14,2%, а количество больных с тремя обострениями возрастает с 7,0% до 42,8%. Важно отметить, что наиболее значимым для частого обострения ХП у детей было наличие нескольких причин обструкции и 2–3 очагов инфекции. При этом в каждом случае у конкретного ребенка с ХП сочетание этих причин может быть произвольным. В связи с указанным для прогнозирования количества обострений у конкретного больного ХП мы воспользовались методом расчета условных вероятностей по методу Байеса. Обработанные указанным методом данные были объединены в экспертно-консультативную таблицу для прогнозирования количества обострений ХП у детей с впервые выявленным заболеванием (рис. 1).

По результатам различных исследований вероятность обострения ХП у детей в большинстве случаев носит сезонный характер. По нашим данным, практически 70% обострений приходится на осеннее и весеннее времена года.

Нами доказано, что заболевания желудочно-кишечного тракта являются ведущими факторами риска развития обострений ХП весной и осенью, а хронический тонзиллит можно отнести к значимым факторам для обострения ХП весной.

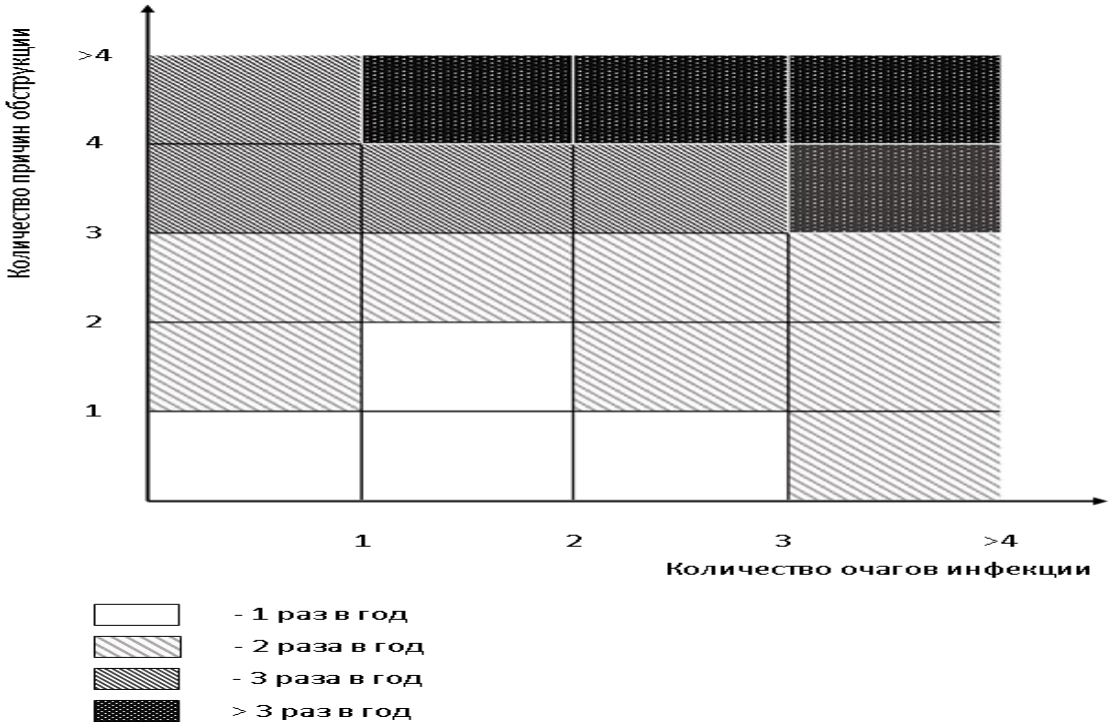

Рисунок 1. Экспертно-консультативная таблица для прогнозирования количества обострений ХП у детей с впервые выявленным заболеванием в течение одного года: **в ячейках указана наиболее высокая вероятность количества обострений из четырех возможных**

Для выявления взаимосвязи между степенью тяжести ПМР и частотой обострений ХП у детей проведен анализ соотношений между электрофизиологической активностью мочеточников и количественными параметрами мочеточниковых выбросов, зарегистрированных с помощью ультразвуковой допплерографии, состоянием ВНС.

На рис. 2 представлен электрофизиологический сигнал, отражающий сократительную активность мочеточников у здоровых детей. На указанном графике установлено локальное повышение амплитуды сигнала на частотах 0,4; 0,8; 2,0 и 2,7 Гц. Указанный диапазон частот с учетом их значительной спектральной мощности формирует базальный ритм сокращения мочеточника, в то время как более высокие частоты отражают активность потенциалов действия при сокращении отдельных мышц.

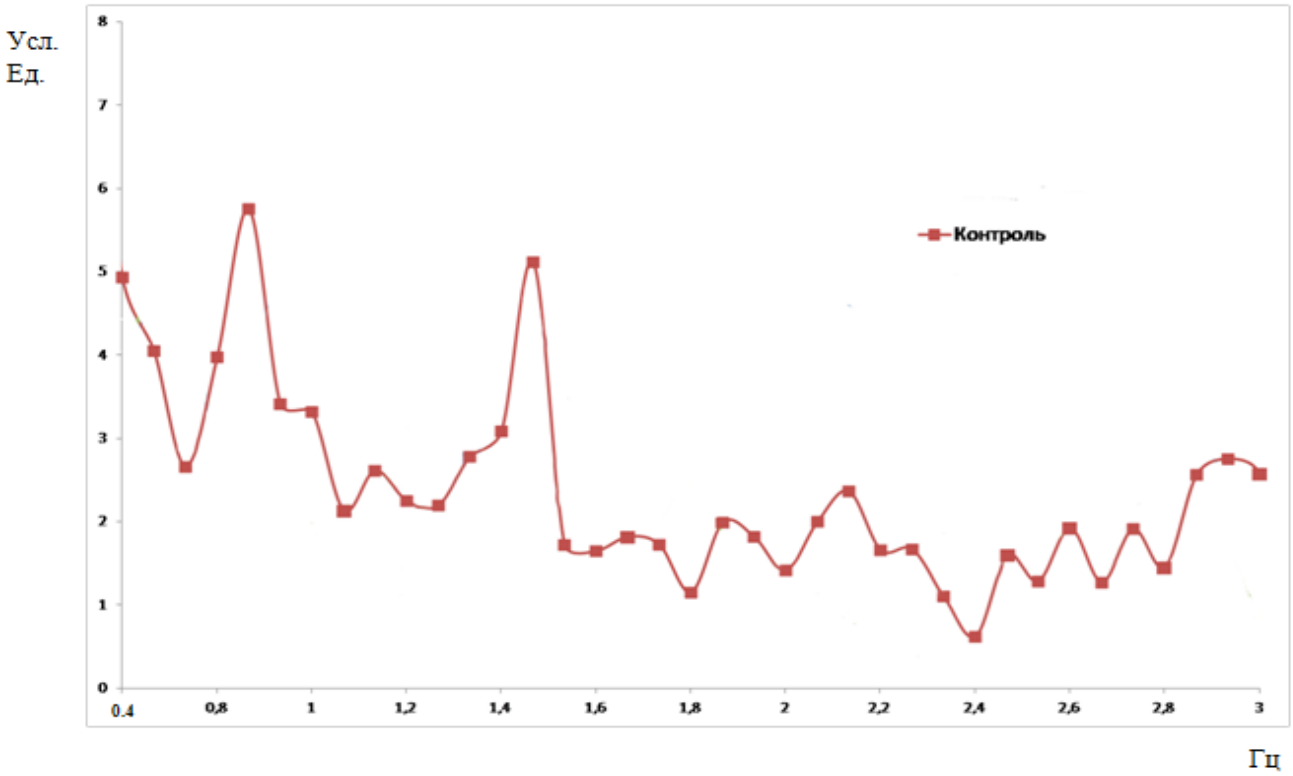

Рисунок 2. Спектральная характеристика электрической активности мочеточника в контрольной группе здоровых лиц

В дальнейшем мы рассматривали изменения локального спектра электрической активности мочеточника преимущественно в перечисленном диапазоне частот (рис. 3). Амплитудно-частотная характеристика электрического сигнала мочеточников у детей с ХП без ПМР (рис. 3А) практически повторяет график распределения частот в группе контроля, но при меньших амплитудных значениях. При I степени ПМР (рис. 3В) установлено, что амплитудные характеристики электрической активности мочеточников начинают сближаться в области более высоких частот 1,4 и 2,7 Гц. Амплитудно-частотные характеристики сокращения мочеточника у пациентов со II и III степенями ПМР имеют достоверные различия с показателями контрольной группы (рис. 3С, 3D). Таким образом, по мере увеличения выраженности ПМР спектральная мощность электрических сигналов мочеточника смещается в диапазон более высоких частот.

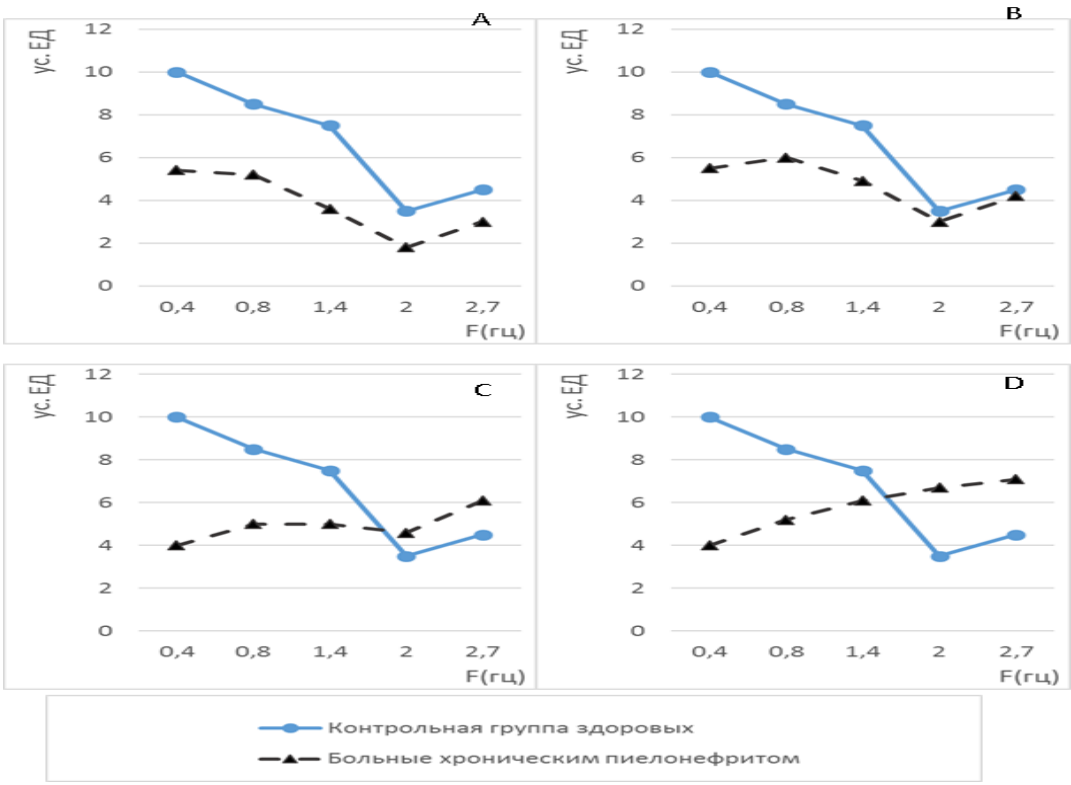

Рисунок 3. Амплитудно-частотные характеристики электрической активности мочеточников при различной выраженности ПМР у детей с пиелонефритом:
A – ХП без ПМР, B – I степень ПМР, C – II степень ПМР, D – III степень ПМР

Нами доказано, что в регуляции сократительной деятельности мочеточника для его адаптации к уровню диуреза активное участие принимает вегетативная нервная система. Выявлены корреляционные соотношения между спектром электрической активности мочеточника и состоянием ВНС у детей с ХП (табл. 6).

Таблица 6. Соотношение показателей ВНС и спектра электрической активности мочеточников у детей с ХП по данным корреляционного анализа

Показатели ВНС	Величина корреляционной зависимости с анализируемой амплитудой частоты сигнала, Гц					Степень ПМР
	0,4	0,8	1,4	2,0	2,7	
Тонус ВНС:						
Ваготония	0,62*	–0,21	0,54*	–0,37	–0,41	–0,57*
Симпатикотония	–0,41	–0,36	–0,58*	0,47	0,57*	0,62*
Вегетативная реактивность:						
Глазосердечный рефлекс (усл. ед.)	0,36	–0,24	–0,62*	0,41	0,36	0,27
Синокардиальный рефлекс (усл. ед.)	0,48	0,31	0,24	–0,43	0,41	0,38
Солярный рефлекс (усл. ед.)	–0,34	0,18	0,49	0,26	0,54	0,64*
Лабильность ВНС:						
Ортостатический индекс лабильности (усл. ед.)	–0,72*	–0,52*	0,48	0,38	0,58*	0,52*
Клиностатический индекс лабильности (усл. ед.)	–0,74*	–0,26	0,18	–0,31	0,66*	0,54*

* – достоверность корреляционной зависимости ($p < 0,05$).

Между уровнем ваготонии и степенью выраженности ПМР доказана достоверная отрицательная корреляционная зависимость ($r = –0,57$, $p < 0,05$). (табл. 6). С симпатикотонией установлена достоверная положительная зависимость ($r = 0,62$, $p < 0,04$), указывающая на то, что степень ПМР в значительной мере связана с тонусом симпатического отдела. Доказано, что ваготония смещает спектр электрической активности мочеточника в область более низких частот, в то время как симпатикотония – в область высоких (табл. 6).

Данные корреляционного анализа между выраженностью ПМР, электрической активностью мочеточников и состоянием ВНС представлены в виде блок-схемы (рис. 4).

Электрическая активность мочеточников находится под влиянием двух регулирующих центров. Спонтанная электрическая активность обеспечивается пейсмейкером, находящимся в проксимальной части верхней мочевыделительной системы, и ВНС, реализующей синхронизацию сокращений мочеточников с уровнем диуреза в их средней части. При расширении мочеточника наблюдается повышение афферентной импульсации в центральные отделы ВНС, что имитирует повышенный диурез, и нормальная регуляция сокращений мочеточника нарушается, что находит отражение в смещении спектра электрической активности в сторону более высоких частот. Нарушение регулирующей роли ВНС приводит к еще большему расширению мочеточника, что, в свою очередь, повышает уровень афферентной импульсации и способствует прогрессированию ПМР.

При изучении параметров уродинамики верхних мочевых путей у детей с ХП с учетом выраженности ПМР, показанной в табл. 7, нами доказано, что независимо от наличия или отсутствия ПМР у детей с ХП наблюдалось снижение максимальной скорости мочеточникового выброса.

При отсутствии ПМР V_{max} составила $30,4 \pm 1,6$ см/сек, на фоне первой степени снижалась до $22,7 \pm 0,6$ см/сек и на фоне II и III степеней составляла $16,4 \pm 0,5$ см/сек и $14,4 \pm 0,9$ см/сек соответственно. Минимальная скорость выброса была также снижена во всех группах пациентов с ХП. Индекс резистентности, количество выбросов мочеточника возрастали пропорционально степени ПМР.

С учетом представленных данных коррекция одним из известных способов нарушений уродинамики верхних мочевых путей, состояния ВНС может оказывать существенное влияние на выраженность ПМР и, как следствие, результаты лечения детей с ХП, приводить к снижению риска развития его рецидивов.

Рисунок 4. Структура выявленных корреляционных зависимостей между электрической активностью мочеточников и состоянием ВНС у детей с хроническим пиелонефритом: стрелками показано наличие достоверных корреляционных зависимостей

Таблица 7. Параметры уродинамики верхних мочевых путей у детей с ХП с учетом выраженности пузырно-мочеточникового рефлюкса

Группы обследованных (5–16 лет)	n	Анализируемые показатели мочеточниковых выбросов				
		V_{max} (см/с)	V_{min} (см/с)	RI	Длитель-ность выбросов (мк/сек)	Коли-чество выбросов в мин
Группа контроля	30	42,6 ± 2,8	10,3 ± 0,4	0,76 ± 0,08	1835 ± 34	2,4 ± 0,9
Пациенты с ХП без ПМР	50	30,4 ± 1,6*	4,4 ± 0,6*	0,86 ± 0,09	2042 ± 21	2,0 ± 0,4
ПМР I степени	57	22,7 ± 0,6*	4,0 ± 0,9*	0,78	2536 ± 11	2,2 ± 0,2
ПМР II степени	35	16,4 ± 0,5*	3,8 ± 0,4*	0,81	2741 ± 16*	3,1 ± 0,2*
ПМР III степени	14	14,4 ± 0,9*	2,0 ± 0,6*	0,26	3112 ± 2,6*	4,3 ± 0,2*

* – достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$).

В связи с указанным нами был предложен оригинальный способ воздействия на показатели мочеточниковых выбросов (авторское свидетельство на изобретение РФ № 2564753, МПК А 61 № 1/32).

Проведенные исследования доказали, что спектральные характеристики электрической активности мочеточника после электростимуляции по разработанной методике у пациентов с ХП приближаются по своим показателям к структуре, характерной для контрольной группы здоровых детей. Наиболее отчетливо эти изменения наблюдаются в диапазоне частот 0,4–1,4 Гц (рис. 5).

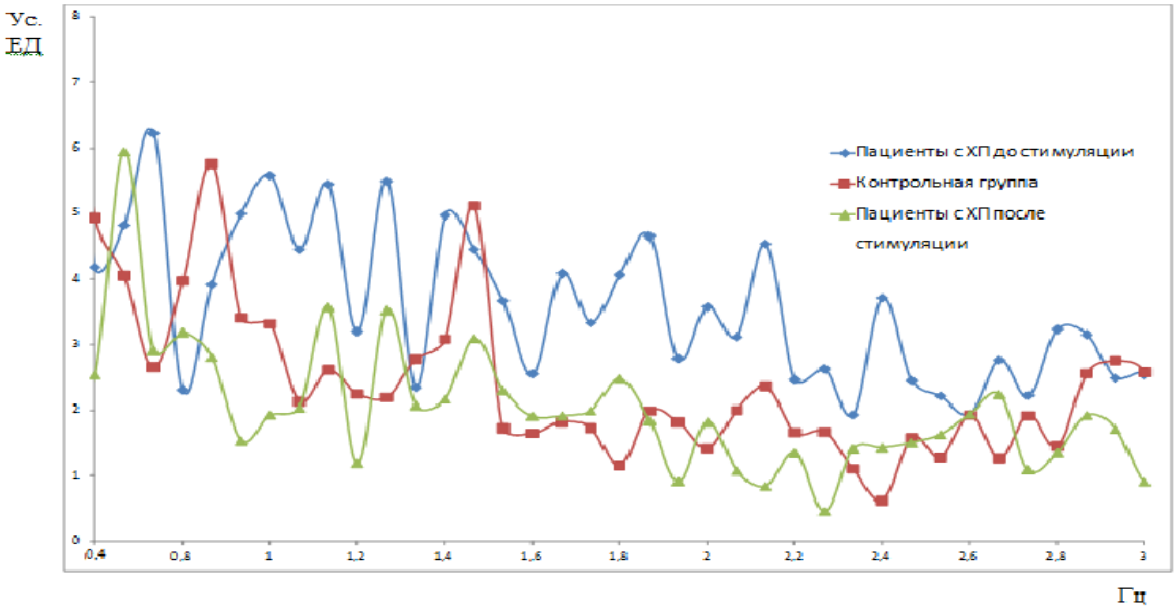

Рисунок 5. Изменение спектра электрической активности мочеточника после стимуляции по разработанной методике

Именно этот диапазон частот формирует базовый ритм сокращений мочеточника и приводит к нормализации уродинамики верхних мочевых путей. Проведенные нами исследования в полной мере подтвердили данное положение. Установлено, что электрическая стимуляция в наибольшей степени отражается на увеличении максимальной скорости мочеточникового выброса. В частности, в возрасте 5–10 лет V_{max} повышалась с 17,2 ± 1,4 см/сек до 29,6 ± 0,9 см/сек, т. е. на 42,2%, в возрасте 11–13 – лет на 43,6% и после 14 лет – на 41,4%. Минимальная скорость рефлекса повышалась незначительно, в 5–10 лет – 8,9%, 11–13 лет – 7,5%, за исключением пациентов старше 14 лет.

Доказано, что разработанный метод способствует нормализации уродинамики верхних мочевых путей у детей с ХП.

Анализируя механизмы формирования нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей с ХП, важно отметить, что мочеточниковые выбросы в мочевой пузырь достаточно четко синхронизированы с повышением внутрибрюшного давления в ходе дыхания. При вдохе в мочевыделительной системе давление повышается на 2–3 см вод. ст., а при выдохе – снижается на ту же величину. Таким образом, синхронизация мочеточниковых выбросов с дыханием позволяет мочеточнику с наименьшими затратами осуществлять свою деятельность по выведению мочи.

Нами доказано, что в контрольной группе здоровых детей выявлены существенные изменения показателей уродинамики верхних мочевых путей в ходе дыхания (табл. 8). В частности, при глубоком выдохе V_{max} составляет 35,9 ± 1,6 см/сек и при глубоком вдохе снижается до 22,7 ± 1,6 см/сек. В то же время при наличии ХП в сочетании с ПМР ситуация существенно меняется. В первую очередь на фоне ХП, независимо от фазы дыхания, V_{max} и V_{min} существенно ниже, чем в группе контроля. Установлено, что скорость мочеточниковых выбросов у детей с ХП и наличием ПМР практически не связана с фазами дыхания (табл. 8).

Полученные данные о положительном влиянии длительности выдоха и отрицательном вдохе на скоростные показатели мочеточникового выброса позволяют рекомендовать целенаправленное изменение дыхания в сторону увеличения длительности выдоха к использованию в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение рецидива ХП у детей с учетом хронотерапевтических подходов. Под хронотерапией понимают синхронизацию терапевтических воздействий с состоянием физиологических функций организма и их временной чувствительностью к проводимому лечению. Таким образом, согласно хронотерапевтическому подходу, у детей с преимущественными обострениями заболевания в весеннее время наиболее активные противорецидивные мероприятия должны проводиться в последний зимний месяц. При высоком риске обострения заболевания осенью – в конце летнего периода.

Таблица 8. Изменения показателей уродинамики верхних мочевых путей у детей контрольной группы и при различной выраженности ПМР

Группы обследованных (5–16 лет)	n	Показатели уродинамики					
		V_{max} (см/сек)		V_{min} (см/сек)		RI (усл. ед.)	
		Максимальный вдох	Максимальный выдох	Максимальный вдох	Максимальный выдох	Максимальный вдох	Максимальный выдох
Группа контроля	30	22,7 ± ± 1,6	35,9 ± ± 1,6**	10,3 ± ± 0,7	14,7 ± ± 1,2	0,59 ± ± 0,06	0,61 ± ± 0,07
Выраженность ПМР у больных ХП:							
нет	50	19,7 ± ± 1,2	28,6 ± ± 1,2**	10,6 ± ± 0,8	14,6 ± ± 0,8*	0,47 ± ± 0,08	0,51 ± ± 0,08
I степень	57	16,7 ± ± 0,9	26,4 ± ± 1,2*	11,7 ± ± 0,9	14,8 ± ± 1,1*	0,31 ± ± 0,04*	0,48 ± ± 0,07
II степень	35	17,3 ± ± 1,8	20,4 ± ± 1,4*	12,4 ± ± 1,1	13,6 ± ± 1,2*	0,29 ± ± 0,06*	0,45 ± ± 0,04
III степень	14	10,7 ± ± 0,8	11,6 ± ± 0,9*	12,6 ± ± 1,4	13,4 ± ± 0,6*	0,26 ± ± 0,6*	0,39 ± ± 0,08*

* – достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$);
** – достоверность различий при вдохе и выдохе ($p < 0,05$).

Известно, что успех профилактических мероприятий у пациентов с ХП в значительной мере определяется степенью их выполнения. Нами установлено, что в среднем процент выполнения рекомендаций по профилактике ХП у детей не превысил 45,4 ± 1,8%. В то же время, по нашим данным, эффект от профилактических мероприятий, направленных на предотвращение рецидивов ХП у детей, наблюдается только в тех случаях, когда они выполняются более чем на 50%.

Для оценки значимости предложенных методов профилактики ХП с использованием хронотерапевтического подхода к их проведению были сформированы две группы наблюдения с наличием обострений ХП в весенний и осенний периоды. В первую группу вошли 52 пациента, у которых

проводились стандартные противорецидивные мероприятия, во второй группе (58 человек) был реализован комплексный подход противорецидивного лечения с использованием предложенных методов (электростимуляция мочеточников + обучение релаксационному дыханию). Нами доказано, что предложенный комплексный подход к профилактике рецидивов ХП существенно повышает ее эффективность (табл. 9). Важно отметить, что наиболее значимый эффект от комбинированного подхода к профилактике ХП наблюдается при низком уровне выполнения основных рекомендаций. В частности, при выполнении стандартных рекомендаций менее 25% количество обострений ХП составило 1,8 ± 0,14 раз/год, при комбинированном подходе к противорецидивному лечению снижалось до 1,3 ± 0,11 раз/год ($p < 0,05$) (табл. 9). Таким образом, даже при минимальном выполнении стандартных рекомендаций (< 25%) их комбинация с предложенными методами профилактики позволяет снизить частоту обострений ХП на 28,2%. При выполнении стандартных рекомендаций – на 26–50% и применении предложенных методов профилактики количество рецидивов снижается на 23,6%. Эффект от применения комплексного подхода к профилактике обострений ХП на фоне выполнения стандартных рекомендаций на 50% и более приводил к снижению обострений на 15,4%.

Таблица 9. Оценка значимости предложенных методов профилактики в комплексе противорецидивного лечения детей с ХП

Методы профилактики	n	Количество рецидивов ХП с учетом выполнения стандартных рекомендаций в течение 12 месяцев, %		
		< 25	26–50	> 50
Стандартные профилактические мероприятия	52	1,8 ± 0,14	1,7 ± 0,16	1,3 ± 0,09
Комбинации стандартных методов с электрической стимуляцией мочеточников и релаксационным дыханием	58	1,3 ± 0,11*	1,3 ± 0,12*	1,1 ± 0,18*

* – достоверность различий с первой группой ($p < 0,05$).

Доказано, что дополнительные методы профилактики компенсируют низкую степень выполнения основных рекомендаций.

ВЫВОДЫ

1. Частота и сезонность обострения хронического пиелонефрита у детей в значительной мере ассоциирована с наличием нескольких очагов хронической инфекции и степенью выраженности пузырно-мочеточниковых рефлюксов, что было положено в основу метода прогнозирования рецидивов у конкретного больного. Частота встречаемости трех обострений хронического пиелонефрита в течение года у детей на фоне отсутствия или наличия одного очага инфекции составляет 21–27%, при двух и более очагах – возрастает до 48–52%.

2. Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы у детей с хроническим пиелонефритом смещает спектр электрической активности мочеточников в область более высоких частот (2–2,7 Гц), что

приводит к снижению V_{max} и V_{min} мочеточниковых выбросов и росту RI. Ваготония оказывает обратный эффект – V_{max} и V_{min} повышаются, RI – снижается. Вегетативная реактивность определяет длительность сокращений мочеточников. Повышение лабильности вегетативной нервной системы способствует изменению амплитуды во всем диапазоне частот, что отражается на количестве выбросов мочеточника.

3. Электрическая стимуляция мочеточниковых выбросов у больных хроническим пиелонефритом детей способствует нормализации спектра его электрической активности в частотном диапазоне 0,4–0,8 Гц и приводит к повышению скорости мочеточниковых выбросов V_{max} на 34,6 ± 6,2% и V_{min} – на 16,1 ± 1,7%.

4. По данным корреляционного анализа установлено, что релаксационное дыхание с соотношением вдох / выдох $^1/_4$ приводит к увеличению V_{max} на 21–27% и V_{min} мочеточниковых выбросов на 12–16%, нормализуя уродинамику верхних мочевых путей, в связи с чем данный тип дыхания может быть рекомендован в момент мочеиспускания для снижения выраженности активных пузырно-мочеточниковых рефлюксов.

5. Разработан хронотерапевтический подход к применению электрической стимуляции мочеточников и релаксационного дыхания. При наличии обострений ХП у детей весной и осенью с хронотерапевтических позиций электрическая стимуляция и релаксационное дыхание проводятся в последние месяцы зимы и лета на фоне стандартных профилактических мероприятий, что приводит к снижению риска развития обострений на 20–25%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования обострений хронического пиелонефрита у детей с впервые выявленным заболеванием рекомендуется использовать разработанную экспертно-консультативную таблицу, которая с учетом выявленных очагов инфекции и причин обструкции позволяет прогнозировать количество обострений заболевания у ребенка.

2. На фоне обострений ХП у детей в весеннее время электростимуляцию мочеточников и релаксационное дыхание рекомендуется добавлять в комплекс общепризнанных профилактических мероприятий в последний месяц зимы, а при обострениях осенью – в последний месяц лета.

3. Электростимуляцию следует проводить по следующей методике. Электроды устанавливаются паравертебрально сверху вниз. Каждый электрод смазывают электропроводящим гелем или физраствором. Электростимуляцию проводят импульсами возбуждения 1 длительностью 5–10 мс с периодом следования 20–30 мс, сгруппированными в пачку 2 длительностью 0,3–0,6 сек с частотой повторения 0,3–0,4 Гц, при амплитуде 2–4 В. Общее время воздействия 10 мин с частотой переключения каналов 0,2 Гц. Проводить тренировку дыхания можно в любом месте и в любом положении (сидя, стоя, лежа), ослабив тесную одежду, обеспечивая свободные движения передней стенки живота. Необходимо соблюдать условие, при котором выдох должен быть в два раза длиннее вдоха.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С целью дальнейшего совершенствования методов профилактики обострений ХП необходимо продолжить анализ возможности коррекции уродинамики верхних мочевых путей с использованием электростимуляции мочеточников и хронотерапевтических подходов к их проведению.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. Психовегетативные особенности и состояние уродинамики нижних мочевых путей у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом / В.И. Горемыкин, И.В. Королева, Е.Е. Мещерякова (Е.Е. Просова) // Актуальные вопросы поликлинической педиатрии: материалы Юбилейной науч.-практ. конф. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед ун-та, 2012. – С. 45–48.

2. Состояние вегетативной нервной системы и психофизиологические особенности у детей с хроническим пиелонефритом / Е.Е. Мещерякова (Е.Е. Просова) // Аспирантские и докторантские чтения: материалы науч.-практ. конф. молодых ученых в рамках первой Всерос. недели науки с междунар. участием. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед ун-та, 2012. – С. 80.

3. Динамическая активность системы мочевыделения у детей с хроническим пиелонефритом / Е.Е. Мещерякова (Е.Е. Просова) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 542.

4. Нарушение уродинамики у детей со вторичным хроническим пиелонефритом / О.В. Нестеренко, В.И. Горемыкин, Е.Е. **Мещерякова (Е.Е. Просова)**, С.Ю. Елизарова, О.В. Сидорович // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 113.

5. Особенности психовегетативного статуса у детей с хроническим пиелонефритом / А.К. Масальцев, Е.Е. Мещерякова (Е.Е. Просова) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 328.

6. Устройство для коррекции нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей с хроническим пиелонефритом / Е.Е. Просова, А.П. Рытик, В.И. Горемыкин, Д.А.Усанов, М.М. Григорьева // Медицинская техника. – 2014. – № 4 (286). – С. 1–4.

7. Специфика характера сокращений мочеточника у детей с хроническим пиелонефритом / В.И. Горемыкин, Д.А.Усанов, А.П. Рытик, Е.Е. Просова // Урология. – 2015. – № 3. – С. 84–87.

8. Особенности сокращений мочеточников у детей с хроническим пиелонефритом / Е.Е. Просова, В.И. Горемыкин, С.Ю. Елизарова, О.В. Сидорович, А.В. Хижняк // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 188–189.

9. Особенности уродинамики верхних мочевых путей у детей с хроническим пиелонефритом / А.М. Магомедов, **Е.Е. Просова** // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 1207.

10. Прогнозирование обострений хронического пиелонефрита у детей / В.И. Горемыкин, Е.Е. Просова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – Режим доступа: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28318.

11. Хронотерапевтические подходы к профилактике сезонных обострений у детей с хроническим пиелонефритом [Электронный ресурс] / Е.Е. Просова, В.И. Горемыкин, А.П. Рытик, Д.А. Усанов // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – Режим доступа: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28549.

ИЗОБРЕТЕНИЕ

Способ содействия пассажу мочи в мочеточнике: пат. 2564753 Рос. Федерация: МПК A61N 1/32 (2006.01) / В.И. Горемыкин, Д.А. Усанов, А.П. Рытик, **Е.Е. Просова**; заявитель и патентообладатель Сарат. гос. ун-т им. Н.Г. Чернышевского. – № 2014124891/14; заявл. 19.06.2014; опубл. 10.10.2015, Бюл. № 28. – 2 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ХП – хронический пиелонефрит
RI – индекс резистентности
$\mathbf{A_{max}}$ – максимальная амплитуда сигнала
$\mathbf{V_{max}}$ – максимальная скорость мочеточникового выброса
$\mathbf{V_{min}}$ – минимальная скорость мочеточникового выброса

Научное издание

Просова Елена Евгеньевна

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ: КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ УРОДИНАМИКИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 26.09.2019 г.
Формат 60 × 84 $^{1}/_{16}$. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Гарнитура Таймс. Усл.-печ. л. 1. Тираж 100 экз.
Заказ № .