

патологии, а диагностическая тактика должна базироваться на активном выявлении у детей факторов риска его развития, наличие которых требует проведения комплексного нефроурологического обследования ребенка в амбулаторно-поликлинических условиях или дневном стационаре и диспансерного наблюдения за ним.

При этом обследование нацелено на подтверждение предрасположенности ребенка к развитию пиелонефрита, а также на поиск у него клинических симптомов и лабораторных признаков, свидетельствующих о наличии данного заболевания или отражающих высокий риск его развития.

Индикация возбудителя пиелонефрита под контролем факторов бактериальной персистенции, включая анализ биофильей бактериальных уроизолятов (антигенную структуру и комплекс биологических свойств).

У выделенных из мочи культур *E. coli* определяют:
– антигенный состав (наличие специфических

О-антигенов);

– комплекс фенотипических признаков (их биофиль), включающий серорезистентность, устойчивость к бактерицидной активности сыворотки крови человека, факторы персистенции, в том числе антилизоцимный (АЛА), антиинтерфероновый (АИА), антикомплементарный (АКА) признаки, антибиотикорезистентность, адгезивность к эритроцитам человека и колициногенность, что позволило отказаться от методов получения неконтаминированных проб мочи путем катетеризации мочевого пузыря.

Программа комплексного нефроурологического обследования предусматривает специальное лабораторное исследование мочи и бактериологический анализ мочи и кала.

Высокий уровень диагностики ИМС и прежде всего пиелонефрита может быть обеспечен в условиях специализированных нефроурологических центров с мощной лабораторно-диагностической базой.

Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита

О.В. Бухарин, В.А. Гриценко, А.А. Вялкова
г. Оренбург

Инфекции мочевой системы (ИМС) и, прежде всего, пиелонефрит (ПН) остаются серьезной медико-социальной проблемой [21, 22, 27]. Эффективность ее решения напрямую связана с глубиной и точностью наших знаний о механизмах развития указанной патологии. Справедливо считается [13, 15, 41, 43], что в основе патогенеза ИМС лежат паразито-гостальные взаимоотношения, характер которых зависит не только от состояния иммунобиологической реактивности (восприимчивости) макроорганизма, но и биоагрессивного потенциала (уропатогенности) инфекционных агентов. Последнее определяет интерес к вопросу о природе уропатогенности микроорганизмов. Ответы на него важны как в теоретическом плане, так и в практическом отношении, поскольку направлены на расшифровку отдельных этапов развития ИМС и совершенствование подходов к ее диагностике, терапии и профилактике.

В настоящем сообщении систематизированы механизмы (и факторы) уропатогенности бактерий, показана их роль в развитии ПН и продемонстрировано значение анализа качественных характеристик уро- и копрофлоры в бактериологической диагностике и прогнозировании данной патологии.

Уропатогенность как частное проявление патогенности бактерий – это потенциальная их способность при проникновении в органы мочевой системы макроорганизма вызывать патологический процесс, проявляющийся различными клиническими вариантами ИМС.

Такой способностью обладают представители многих видов бактерий, зачастую являющихся типичными сочленами микрофлоры тела человека, что подтверждает эндогенный характер большинства ИМС. К числу наиболее распространенных возбудителей уроинфекций следует отнести энтеробактерии

(с доминированием среди них *Escherichia coli*), энтерококки (преимущественно *Enterococcus faecalis*) и стафилококки (главным образом *Staphylococcus aureus* и *S. saprophyticus*), совокупный удельный вес которых в таксономической структуре этиологических агентов неспецифических ИМС достигает 90–95% [11, 22, 30, 32]. При этом энтеробактерии и энтерококки, как правило, ассоциируются с развитием ПН и цистита, *S. aureus* – апостематозного нефрита и карбункула почек, а *S. saprophyticus* – воспалительной патологии дистальных отделов мочевыделительной системы [12, 20, 37]. Подобная закономерность, очевидно, связана с видовыми особенностями, имеющимися у указанных возбудителей ИМС факторов уропатогенности, обуславливающих характер взаимодействия бактерий с макроорганизмом и определяющих специфические черты патогенеза инициируемых ими уроинфекций.

Наглядной иллюстрацией этого тезиса служат данные сравнительного анализа факторов уропатогенности у стафилококков разной видовой принадлежности [12, 20]. Так, *S. saprophyticus*, обладающий высокой степенью гидрофобности своей поверхности и адгезинами, представленными гемагглютинином (ГА) и поверхностно-ассоциированным протеином (ПАП), способен эффективно прикрепляться к эпителию уротракта, а за счет наличия у него капсулоподобной структуры с антифагоцитарными свойствами – слизи (slime) – может успешно противостоять клеточным эффекторам иммунитета макроорганизма. Кроме того, для данных стафилококков характерна уреазная активность, обеспечивающая их ферментативную адекватность условиям обитания при колонизации уротракта и, возможно, способствующая камнеобразованию. Однако, как и большинство других коагулазоотрицательных стафилококков, *S. saprophyticus* лишен прочих факто-

ров патогенности, обнаруживаемых у представителей рода *Staphylococcus*, что дает основание рассматривать его в качестве уропатогена с превалированием у него факторов колонизации над факторами альтерации. В противоположность этому бактерии вида *S. aureus* при отсутствии факторов колонизации, специфичных по отношению к уроэпителию, обладают широким спектром факторов инвазивности (гиалуронидаза, фибринолизин) и цитотоксичности (гемолизины, лейкоцидин), позволяющих им не только преодолевать иммунобиологические барьеры, вызывая бактериемическое состояние, но и повреждать ренальную паренхиму при проникновении в почки. Особо важное патогенетическое значение отводится стафилококковому энтеротоксину типа В (СЭВ), специфично взаимодействующему с дигалактозилкерамидом (рецептором на клетках проксимальных канальцев нефрона) и нарушающему клеточный метаболизм фосфатидилхолина, что приводит к развитию СЭВ-индуцированной гликопатологии и, возможно, облегчает последующую колонизацию почечной ткани стафилококками и/или другими инфекционными агентами. Формированию стафилококковых микроабсцессов в корковом веществе почек способствует незавершенный характер поглощения данных бактерий непрофессиональными фагоцитами. Вероятно, этот феномен и возможность длительного сохранения золотистых стафилококков в почечной ткани определяются наличием у них особой группы свойств («факторы персистенции»), включающей антилизосомный и антикомплемментарный признаки, а также способность к инактивации иммуноглобулинов путем их Fc-рецепторного связывания протеином А, что обеспечивает защиту *S. aureus* от ряда гуморальных и клеточных эффекторов противoinфекционной резистентности хозяина. Не трудно заметить, что среди

механизмов уропатогенности у *S. aureus* факторы альтерации и персистенции преобладают над факторами колонизации. В целом же представляется возможным отнести *S. saprophyticus* и *S. aureus* к двум разным типам уропатогенов: первый за счет факторов колонизации реализует преимущественно уриногенный путь инфицирования мочевого тракта, а второй, обладающий факторами инвазии, альтерации и персистенции, способен гематогенно проникать в почки, инициировать развитие абсцессов и персистировать в почечной ткани [12].

Безусловно, способность бактерий паразитировать в почках и уротракте определяется не одним, а комплексом необходимых для этого свойств, поскольку на разных этапах становления инфекционно-воспалительного процесса в органах мочевой системы от микроорганизмов требуется приоритетная экспрессия отдельных патогенетически значимых признаков и/или их сочетаний. Это заставляет рассматривать уропатогенность бактерий как их интегральную (в генетическом отношении – полидетерминированную) характеристику, «каркасом» которой, вероятно, служат известные факторы патогенности микроорганизмов, в различных комбинациях встречающиеся у возбудителей ИМС.

Какова же структура уропатогенного потенциала бактерий или, иначе формулируя вопрос, какими свойствами они должны обладать, чтобы инициировать воспалительный процесс в органах мочевой системы? Для ответа на этот вопрос требуется, хотя бы кратко рассмотреть этапность развития ИМС, которая характеризуется относительной универсальностью [11, 12, 19].

В схематичном виде патогенез большинства ИМС, в том числе ПН, можно представить следующим образом (рис. 1):

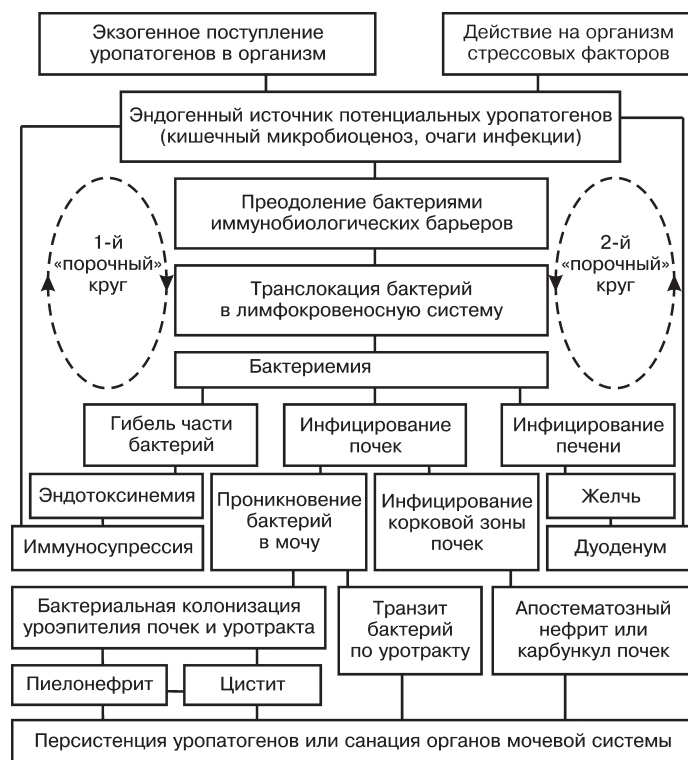


Рис. 1. Схема патогенеза инфекций мочевой системы

– уропатогены формируют в макроорганизме эндогенные источники инфекции (преморбидный этап); этому способствует ряд предрасполагающих факторов, среди которых наиболее значимыми являются частые контакты ребенка с возбудителями ИМС (например в роддомах и медицинских стационарах или семьях, где имеются больные с воспалительной патологией органов мочевой системы [1, 26]; особенно важную роль играет больная мать, передающая свою микрофлору ребенку во время родов и кормления грудью) и наличие у детей предшествующих дисбиотических нарушений микрофлоры, прежде всего кишечника, развитию чего благоприятствует нестабильность механизмов колонизационной резистентности, обусловленная возрастной незрелостью иммунобиологических барьеров слизистой оболочки пищеварительного тракта; уропатогены, покидая места своей постоянной дислокации, мигрируют в почки (этап транслокации); причем энтеробактерии и энтерококки – «типичные» возбудители пиелонефрита – как правило, транслицируются в почки из кишечника, где они аккумулированы в большом количестве, а золотистые стафилококки – «классические» агенты апостематозного нефрита – помимо этого (и, вероятно, гораздо чаще) атакуют почки, подобно микобактериям туберкулеза, из экстраинтестинальных очагов воспаления; прорывая иммунобиологические барьеры макроор-

ганизма, уропатогены попадают в лимфокровеносное русло и гематогенным путем инфицируют почечную паренхиму; при этом наиболее значимыми пусковыми факторами являются стрессовые (физические, химические, биологические, психоэмоциональные) воздействия на макроорганизм, которые независимо от своей природы интенсифицируют процесс бактериальной транслокации (применительно к кишечной микрофлоре – в мезентериальные лимфатические узлы, а также вены портальной системы с последующей генерализованной диссеминацией по организму);

- уропатогены, попавшие в почки, оккупируют ее тканевые структуры (этап колонизации); причем стафилококки задерживаются в корковом веществе почек, тогда как энтеробактерии и энтерококки проникают в мочу и адгезируются на уроэпителии тубулярного аппарата и чашечно-лоханочной системы почек; последнему способствуют имеющиеся у ребенка нарушения пассажа мочи, обусловленные морфофункциональными причинами изменения внутрпочечной уродинамики (аномалии органов мочевой системы, пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс, обструкции и дистонии мочеточников, нейрогенный мочевой пузырь и т. п.);

- уропатогены, вырабатывая гистоповреждающие субстанции (токсины, метаболиты), индуцируют в макроорганизме воспалительную реакцию и вызывают дезорганизацию ренальной ткани (этап альтерации); деструкция тканевых структур почек в большей степени выражена при стафилококковой инфекции (вплоть до гнойного расплавления тканей), в меньшей – при ИМС энтеробактериальной и энтерококковой этиологии;

- уропатогены при благоприятном течении ИМС или в результате эффективности проводимой терапии элиминируются из органов мочевой системы (этап санации), а при неблагоприятном исходе продолжают паразитировать в почках и уротракте (этап персистенции).

После инфицирования почечной паренхимы дальнейшие события, очевидно, способны разворачиваться по нескольким сценариям [11, 12]: во-первых, некоторые уропатогены (например *S. aureus*) при инфицировании почечной ткани могут индуцировать образование очагов фокального воспаления, самопроизвольно разрешающихся или осложняющихся формированием абсцессов почек; во-вторых, микроорганизмы могут оказаться в моче и в силу своей несостоятельности в качестве уропатогенов (или по иным причинам) вынуждены транзитно относительно ареактивно пройти по уротракту, проявлением чего служит эпизодная (реже рецидивирующая) бактериурия без симптоматики уроинфекции; в-третьих, попавшие в мочу бактерии могут колонизировать уроэпителиальную выстилку мочевого тракта на различной его высоте – от канальцев нефрона до мочевого пузыря и уретры – с развитием инфекционно-воспалительного процесса как непосредственно в почках (пиелонефрит, пиелит), так и в нижележащих отделах мочевого тракта (цистит), что проявляется либо манифестными, либо латентными формами уроинфекции. Указанная многовариантность исходов инфицирования органов мочевой системы в значительной степени определяется качественными особенностями урофлоры [12].

В описанной общей канве патогенеза ИМС есть

два момента, связанные с формированием «порочных патогенетических кругов», на которые необходимо обратить особое внимание [16, 19].

Во-первых, при бактериальной транслокации из кишечника часть микроорганизмов погибает, столкнувшись с эффекторами иммунитета (лизоцимом, системой комплемента и фагоцитами), а образующиеся продукты их разрушения (в частности липополисахариды грамотрицательных бактерий) определяют состояние интоксикации (одним из проявлений которого является нарушение микроциркуляции в почечной ткани вплоть до развития «шоковой почки») и оказывают общее иммуносупрессивное действие на макроорганизм, приводящее к ослаблению иммунобиологических барьеров [2, 23, 24, 31]. Так формируется 1-й «порочный» круг, с одной стороны, поддерживающий на определенном уровне процесс бактериальной транслокации, с другой стороны, создающий условия для инфицирования паренхиматозных органов, в том числе почек.

Во-вторых, выжившие бактерии, мигрируя по портальной венозной системе и достигая печени, могут попасть в желчь и с ней в 12-перстную кишку [19, 25]. Вполне вероятно, что этот процесс не только лежит в основе патогенеза холангита и холецистита (то есть патологии, нередко сочетающейся с пиелонефритом), но и является одним из ведущих механизмов формирования дисбактериоза кишечника, патогенетическая связь которого с развитием пиелонефрита не вызывает сомнения. Указанный путь замыкает 2-й «порочный» круг, способствуя накоплению в кишечнике микрофлоры с более высоким биоагрессивным потенциалом, поскольку при контакте с эффекторами иммунитета выживают преимущественно бактерии, обладающие выраженной устойчивостью к их действию [15, 19].

Возвращаясь к поставленному вопросу о структуре уропатогенного потенциала бактерий, еще раз подчеркнем, что возбудители ИМС должны обладать свойствами, в комплексе обеспечивающими становление данной патологии. В предложенной нами классификации факторов уропатогенности микроорганизмов [12] они условно разделены на несколько групп в соответствии с принципом «патогенетической причастности» отдельных свойств бактерий к реализации конкретных этапов развития ИМС (табл. 1).

Опираясь на эту классификацию, попытаемся контурно представить «феноменологический портрет» уропатогенных микроорганизмов. Для его конкретизации воспользуемся известными данными о факторах уропатогенности эшерихий и энтерококков как наиболее частых возбудителей ПН, напомнив, что характеристика стафилококков – этиологических агентов ИМС – дана выше.

Самым общим атрибутом возбудителей ПН, очевидно, служит их способность адгезироваться на уроэпителии, обеспечивающая надежную фиксацию бактерий в почках и препятствующая их гидродинамической элиминации. И хотя для закрепления уропатогенов в органах мочевой системы (этап колонизации) им требуется проявлять толерантность к физико-химическим факторам мочи (вариабельные рН и осмолярность, дефицит пищевых субстратов), все же ключевая роль на этом этапе принадлежит адгезивному потенциалу

Таблица 1

**Ведущие механизмы и факторы уропатогенности бактерий
(в соответствии с этапами патогенеза ИМС)**

Этапы патогенеза уроинфекций	Основные фундаментальные механизмы и факторы уропатогенности	Ведущие механизмы и факторы уропатогенности микроорганизмов
1. Пребывание уропатогенов в исходном биоотеле (преморбидный этап)	Формирование источника уропатогенов	Механизмы выживания уропатогенов в конкретных биотопах макроорганизма
2. Миграция уропатогенов в органы мочевой системы (этап транслокации)	Преодоление иммуно-биологических барьеров организма хозяина	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Факторы инвазии ▪ Механизмы иммунорезистентности
3. Заселение уропатогенами органов мочевой системы (этап колонизации)	Приспособление к специфическим условиям мочевой системы	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Факторы адгезии ▪ Толерантность к физико-химическим факторам мочи ▪ Метаболические особенности
4. Инициация воспалительного процесса в органах мочевой системы (этап альтерации)	Репродукция уропатогенов с повреждением тканей	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Механизмы иммунорезистентности ▪ Продукция гистоповреждающих субстанций
5. Переживание уропатогенов в органах мочевой системы (этап персистенции)	Сохранение жизнеспособности уропатогенов	Морфофункциональные механизмы персистенции

микроорганизмов. Процесс адгезии бактерий на уроэпителии носит многофакторный характер и обусловлен как неспецифическим (в основном гидрофильно-липофильным), так и специфическим (лиганд-рецепторным) взаимодействием про- и эукариотических клеток. Последнее опосредовано наличием у бактерий особых биомолекул – адгезинов. У *E. coli* наиболее изученными фимбриальными и нефимбриальными адгезивными структурами, имеющими отношение к ИМС, являются PAMP-пили (pyelonephritis-associated P-pili, обладающие высокой тропностью к почечному уроэпителию и слабой – к эпителию мочевого пузыря), фимбрии типа S, L и X, а также маннозрезистентные гемагглютинины (MRGA) [7, 12, 17, 34–47]. Для уропатогенных энтерококков характерно присутствие на поверхности структур (предположительно гликопротеиновой природы), определяющих D-маннозо- и D-глюкозозависимую адгезию, а также адгезинов, кодируемых плазмидой системы феромонов («sex-pheromon system») и, возможно, обуславливающих интегрин-опосредованную адгезию. Вклад липотейхоевых кислот и биомолекул, детерминируемых иными плазмидами (например, бактериоциногенности – rMBI), в формирование адгезивных свойств энтерококков представляется менее очевидным [12].

Поскольку на этапе альтерации результат межклеточной и тканевой интеракции возбудителя и хозяина в значительной степени зависит от способности бактерий паразитировать и размножаться в органах мочевой системы, важная патогенетическая роль отводится продукции уропатогенами различных гистоповреждающих субстанций (цитотоксины, ферменты, метаболиты). В деструкции колонизируемых тканей, индуцированной эшерихиями, очевидно, участвуют синтезируемые бактериями цитотоксин-некротизирующий фактор, гемолизины, ДНК-аза и другие ферменты инвазивно-агрессивной направленности, а у энтерококков эту функцию, по-видимому, выполняют имеющиеся в их клеточном арсенале протеазы, а также продуциру-

емый ими супероксид анион [12]. Однако в ряде случаев (чаще – при латентных формах ПН) данные факторы патогенности у возбудителей ПН либо не обнаруживаются, либо представлены в незначительном количестве (например, по нашим данным [19], гемолитическая активность выявлялась всего у 1/3–1/4 уроизолятов эшерихий, выделенных от больных детей с хроническим ПН в периоды рецидива и ремиссии), что, безусловно, отражается на клинической манифестации заболевания, но никак не исключает возможности развития вялотекущего процесса в почках, нередко приводящего к нефросклерозу. Вполне вероятно, что формирование структурно-патологических изменений почечной паренхимы при ПН в значительной степени является следствием воспалительного ответа со стороны макроорганизма на внедрение и пролиферацию бактерий, а указанные факторы уропатогенности последних лишь потенцируют его силу. Иначе говоря, вопрос об обязательном участии бактериальных свойств, нацеленных на реализацию этапа альтерации, в формировании уропатогенного потенциала микроорганизмов, хотя логически и решается положительно, требует дальнейшего изучения.

Учитывая, что нередко выраженная конфронтация уропатогенов и хозяина может исходно отсутствовать (латентное начало инфекции) или постепенно трансформироваться в относительно «мирное» сожительство с длительным переживанием бактерий в органах мочевой системы (этап персистенции), нельзя не сказать о комплексе морфофункциональных механизмов бактерий, обеспечивающих подобное равновесно-динамическое состояние, когда факторы защиты макроорганизма не способны нейтрализовать и элиминировать возбудителя, а последний не проявляет явной агрессии [4]. Понятно, что такие механизмы, как оказалось, довольно многочисленные и разнообразные, должны прежде всего обеспечивать выживание уропатогенов при контакте с элементами системы иммунитета макроорганизма. У уропатогенных вариантов *E. coli* эту функцию, вероятно, выполняют присутствующие у них факторы персистенции, отражающие способность бактерий инактивировать отдельные эффекторы иммунитета (в частности лизоцим, система комплемента, катионный белок лейкоцитов – «интерцид») и соответственно представленными антилизоцимным, антикомплементарным и антиинтерцидным признаками. Кроме того, к механизмам персистенции уропатогенных эшерихий можно отнести синтез данными бактериями капсульных структур из кислых полисахаридов – К-антигены (например K_1), которые обеспечивают их «пассивную защиту» от фагоцитарного киллинга и комплементопосредованного лизиса, а также «антигенную мимикрию»

(сходство ряда бактериальных и эукариотных антигенов) и склонность микроорганизмов к смене антигенного состава поверхности («антигенный шифт»), которые затрудняют выработку хозяином специфических антител в достаточном количестве [12, 19]. Более того, некоторые кишечные палочки способны синтезировать IgA-протеазы, деградирующие иммуноглобулины класса А и создающие «локальный» иммунодефицит. Крайним морфологическим проявлением адаптации бактерий к паразитированию является утрата ими наружных слоев клеточной стенки с образованием L-трансформированных форм, обладающих низкой иммуногенностью (но способных к реверсии) и потому служащих своеобразным «депо дремлющей инфекции» в почках. Снижению степени антигенной стимуляции макроорганизма служат физиологические механизмы уропатогенов, сопряженные с уменьшением их репродуктивного потенциала, иногда – вплоть до образования «покоящихся» форм [28]. Аналогичные механизмы для длительного паразитирования в почках, по-видимому, используют и энтерококки, которые обладают рядом факторов персистенции (антилизоцимный, антикомплемментарный признаки), синтезируют сиаловые кислоты (препятствующие активации комплемента или фиксации на поверхности бактерий его СЗб-фрагмента и, тем самым, снижающие эффективность фагоцитоза), за счет присутствующих каталазы/пероксидазы и супероксиддисмутазы проявляют антиоксидантную активность (спасающую их от внутриклеточного киллинга при окислительном взрыве в активированных фагоцитах) [12]. Описанные конкретные факторы патогенности (из группы импединов бактерий [19]), часто выявляемые у возбудителей ИМС и определяющие их иммунорезистентность, участвуют в хронизации патологического процесса в органах мочевой системы и, следовательно, являются составной частью уропатогенного потенциала микроорганизмов [7, 12].

Необходимо отметить, что патогенетическая роль импединов бактериальных уропатогенов в развитии ПН не ограничивается их участием в реализации этапа персистенции, а распространяется и на другие звенья патогенеза ПН. Особенно велик их вклад в формирование этапа транслокации, на котором они обеспечивают выживание бактерий при непосредственном взаимодействии с гуморальными и клеточными эффекторами иммунитета макроорганизма, что приводит, в конечном итоге, к инфицированию почек и уротракта [19]. Причем экспериментально показано [14], что в процессе индуцированной стрессом транслокации кишечной флоры происходит структурная перестройка популяции *E. coli* с накоплением в ней клонов эшерихий, обладающих повышенной иммунорезистентностью (устойчивость к бактерицидному действию сыворотки и фагоцитов), а, потому, «преадаптированных» к дальнейшему паразитированию в органах и тканях макроорганизма, в том числе – почках и уротракте.

Кроме того, попадая из инфицированной печени с желчью в 12-перстную кишку (2-й «порочный» круг – см. выше), такие бактерии колонизируют проксимальные отделы пищеварительного тракта, что способствует развитию дисбактериоза кишечника и формированию в макроорганизме эндогенного источника потенциальных уропатогенов (преморбидный этап). В свою

очередь, длительность их пребывания в кишечнике зависит от того, насколько потенциальные уропатогены приспособлены к существованию в условиях кишечного микробиоценоза при постоянном взаимодействии с флорой, обеспечивающей колонизационную резистентность макроорганизма. Следует признать, что это наименее изученный аспект патогенеза ИМС, и пока можно лишь предполагать (исходя из данных о продолжительной регистрации дисбактериоза кишечника у детей с ПН и рецидивирующем характере почечной инфекции), что срок обитания уропатогенов в кишечнике охватывает период, исчисляемый не днями, а месяцами и годами, чему, возможно, способствуют выраженная адгезивность и множественная колициноустойчивость, обнаруживаемые у значительной части копро- и уроштаммов *E. coli*, изолируемых от детей с ПН [18, 29, 45].

И хотя механизмы, обеспечивающие выживание микроорганизмов в исходных биотопах хозяина и при бактериальной транслокации, имеют лишь косвенное отношение к формированию уропатогенного потенциала микроорганизмов, их включение в классификацию в виде самостоятельных групп оправдано той важной патогенетической ролью, какую они играют в реализации начальных этапов развития ИМС [19].

Более того, знание качественных особенностей возбудителей ПН открывает перспективы для повышения эффективности бактериологической диагностики и прогнозирования данной патологии.

Действительно, обнаружение у выделяемых из мочи бактерий факторов уропатогенности служит более надежным диагностическим критерием имеющейся воспалительной патологии органов мочевой системы, чем регистрируемая степень бактериурии, так как при латентном или маломанифестном течении ИМС численность уромикробиоты редко бывает высокой [7, 9]. Помня об этом, нами разработан алгоритм дифференциации уропатогенных вариантов *E. coli* от транзиторных и контаминирующих мочу эшерихий, базирующийся на анализе и интегральной оценке комплекса информативных фенотипических характеристик у уроизолятов кишечной палочки [10]. Показательно, что в разряд наиболее информативных характеристик бактерий вошли факторы персистенции (антиинтерцидный, антилизоцимный и антикомплемментарный признаки) и ассоциированная с ними серорезистентность, а также адгезивность и гемолитическая активность, то есть свойства, принимающие непосредственное участие в формировании уропатогенного потенциала микроорганизмов [12]. Однако высокую степень информативности могут проявлять и другие фенотипические характеристики, чей вклад в обеспечение уропатогенности бактерий менее очевиден или до конца не осмыслен. Так, уропатогенные эшерихии (из группы *Urinary Tract Infection E. coli* – УТИЕС) характеризуются определенными вариантами соматического O-антигена (01, 06, 018 и другие), своеобразными электроморфотипами, сниженной ферментацией некоторых сахаров (лактозонегативность), продукцией аэробактерина, множественной устойчивостью к антибиотикам, способностью к восстановлению конго красного, сужением спектра колициночувствительности и другими особенностями [12]. Указанные признаки, по крайней

мере пока, следует рассматривать как косвенные маркеры уропатогенности эшерихий, хотя некоторые из них уже давно и с успехом используются в бактериологической практике при типировании уроизолятов *E. coli*. Для выявления уропатогенных вариантов среди иных видов микроорганизмов – наиболее частых возбудителей ПН (прочие энтеробактерии, энтерококки и другие), очевидно, должны быть разработаны самостоятельные диагностические модели, учитывающие видовую специфичность факторов их уропатогенности.

Комплексный анализ качественных характеристик у микрофлоры полезен как для диагностики, так и прогнозирования течения ренальной инфекции, в частности для оценки риска развития ПН и его рецидивов. Например, показано [3], что обнаружение на фоне проводимой антибиотикотерапии уроштаммов *E. coli* с выраженной антикомплемментарной активностью является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим не только о низкой эффективности лечения, но и высокой вероятности пролонгации срока паразитирования бактерий в органах мочевой системы.

Кроме того, для оценки степени риска развития ПН у детей перспективным и патогенетически обоснованным представляется подход, предполагающий определение у ребенка количественно-качественных параметров кишечного микробиоценоза. Так, установлено [8], что в плане прогноза возможного инфицирования уротракта наиболее информативными характеристиками фекальной микрофлоры служат: снижение ниже нормы содержания в кишечнике бифидобактерий и соотношения «бифидобактерии/энтеробактерии», а также наличие в составе копромикробиоты полиантибиотикорезистентных культур *E. coli* с высоким уровнем экспрессии антилизоцимного, антиинтерцидного и антикомплемментарного признаков. Высокая прогностическая эффективность указанных параметров кишечной микрофлоры обусловлена, по-видимому, тем, что они отражают состояние макроорганизма, ассоциированное, прежде всего, с двумя начальными этапами патогенеза, а именно: с формированием эндогенных источников потенциальных уропатогенов (преморбидный этап) и созданием условий для успешной миграции бактерий из кишечника в почки (этап транслокации) [5, 6, 19, 33].

Таким образом, теоретическое осмысление обширного материала по проблеме уропатогенности бактерий позволяет выйти на решение конкретных практических задач, связанных с диагностикой и прогнозированием инфекции мочевой системы у детей.

Литература

1. Анкирская А.С., Гуртовой Б.Л., Елизарова И.П. Внутринутробная бактериальная инфекция плода и новорожденного. Этиология, патогенез, профилактика у беременных групп риска // Акуш. и гинек. – 1989. – № 5. – С. 70–73.
2. Борисова Е.В. Роль структурных частей бактериального липолисахарида в его прямой иммуносупрессивной активности // Журн. микробиол. – 1998. – № 6. – С. 20–23.
3. Брудастов Ю.А. Антикомплемментарная активность бактерий: Дисс. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 1992. – 145 с.
4. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – Екатеринбург, 1999.
5. Ван-дер-Ваай Д. (Van der Waaij D.) Пищеварительный тракт как главный эндогенный источник бактериальных и грибковых инфекций. Важность поддержания колонизационной резистент-

- ности // Антибиот. и химиотер. – 1992. – Т. 37. – № 6. – С. 36–41.
6. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Е.А. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины // Вести РАМН. – 1997. – № 3. – С. 4–7.
7. Вялкова А.А. Роль факторов предрасположения в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1989.
8. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Гордиенко Л.М., Грамова Г.Г. Алгоритм оценки степени риска развития пиелонефрита у детей // Материалы Международной школы «Актуальные проблемы детской нефрологии»/«Actual problems of pediatric nephrology». – Оренбург, 1997. – С. 97–107.
9. Вялкова А.А., Бухарин О.В., Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Гордиенко Л.М., Ляшенко И.Э., Грамова Г.Г., Слосарева Л.Ю. Ранняя диагностика инфекции мочевой системы у детей (клинико-лабораторные и микробиологические подходы) // Методические рекомендации МЗ РФ № 95/31. – Оренбург, 1998.
10. Гриценко В.А., Ляшенко И.Э., Гордиенко Л.М., Вялкова А.А., Бухарин О.В. Информативность маркеров персистенции *Escherichia coli* при бактериологической диагностике хронического пиелонефрита у детей // Журн. микробиол. – 1996. – № 3. – С. 80–83.
11. Гриценко В.А., Вялкова А.А., Бухарин О.В. Патогенетическое обоснование клинико-микробиологической классификации бактериурии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 5. – С. 43–48.
12. Гриценко В.А., Дерябин Д.Г., Брудастов Ю.А., Бухарин О.В. Механизмы уропатогенности бактерий // Журн. микробиол. – 1998. – № 6. – С. 93–97.
13. Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей // Росс. вести перинат. и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 18–24.
14. Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Журлов О.С., Чертков К.Л. Свойства эшерихий, выделенных из организма мышей при бактериальной транслокации после иммобилизационного стресса // Журн. микробиол. – 2000. – № 1. – С. 37–41.
15. Гриценко В.А., Бухарин О.В. Экологические и медицинские аспекты симбиоза *Escherichia coli* и человека // Журн. микробиол. – 2000. – № 3. – С. 92–99.
16. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема: Нозология, эпидемиология, патогенез // Эпидем. и инф. бол. – 2000. – № 4. – С. 49–53.
17. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема: Характеристика возбудителей, факторы риска // Эпидем. и инф. бол. – 2000. – № 6. – С. 52–55.
18. Гриценко В.А., Ляшенко И.Э. Эковариантные отличия *Escherichia coli* по колициногенности и колициноустойчивости // Журн. микробиол. – 2001. – № 3. – С. 87–89.
19. Гриценко В.А. Роль факторов персистенции в биологии и экологии *Escherichia coli*: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Оренбург, 2001.
20. Дерябин Д.Г. Стафилококки: экология и патогенность. – Екатеринбург: УрО РАН, 2000.
21. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей. – Л., 1989.
22. Калугина Г.Б., Кушанцева Н.С., Шехаб Л.Ф. Хронический пиелонефрит. – М., 1993.
23. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Бактериальная эндотоксинемия у детей с дисбиозом кишечника // Журн. микробиол. – 1999. – № 3. – С. 67–70.
24. Малов В.А., Пак С.Г., Суджян Е.В. Синдром интоксикации в инфекционной патологии: новый взгляд на старую проблему // Журн. микробиол. – 1994. – № 5. – С. 105–109.
25. Маянский Д.Н. Иммунологические свойства синусоидных клеток печени // Усп. совр. биол. – 1992. – Т. 112. – № 1. – С. 100–114.
26. Мусина Л.Т., Семина Н.А., Гладкова К.К. Микробиологический мониторинг за внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями у новорожденных и родильниц // Журн. микробиол. – 1996. – № 2. – С. 91–95.
27. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: СОТИС, 1997.
28. Прозоровский С.В., Кац Л.Н., Каган Г.Я. L-формы бактерий (механизм образования, структура, роль в патологии). – М.: Медицина, 1981. – 240 с.
29. Сенцова Т.Е., Язык П.К., Ахмедов Ю.М. и др. Микрофлора кишечника и состояние противоиного иммунитета у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом // Педиатрия. – 1994. – № 2. – С. 39–43.
30. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. – СПб.: РЕНКОР,

1995. – 480 с.

31. Шутей Ю., Бэндиля Т., Кафрица А., Букур АИ., Кындя В. Шок: Терминология и классификация. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение. – Бухарест: ВИ, 1981. – 515 с.

32. Bamett B.J., Stephens D.S. Urinary tract infection: an overview // *Am. J. Med. Sci.* – 1997. – V. 314. – P. 245–249.

33. Berg R.D. Bacterial translocation from the intestines // *Expt. animals.* – 1985. – V. 34. – P. 1–16.

34. Foxman B., Zbang L., Palin K., Tallman P. et al. Bacterial virulence characteristics of *Escherichia coli* isolates from first-time urinary tract infection // *J. Infect. Dis.* – 1995. – V. 171 (6). – P. 1514–1521.

35. Harber M.J., Asscher A.A. Virulence of urinary pathogens // *Kidney Intern.* – 1985. – V. 28. – P. 717–721.

36. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1991. – V. 4. – P. 80–128.

37. Ogra P.L., Faden H.S. Urinary tract infections in children: An update // *J. Pediatr.* – 1985. – V. 106 (6). – P. 1023–1029.

38. Orskov F., Orskov L. *Escherichia coli* serotyping and disease in man and animals // *Can. J. Microbiol.* – 1992. – V. 38. – P. 699–704.

39. Schoolnik O.K., Lark D.L., O'Hanley P.D. Molecular approaches for the study of uropathogenesis // *Bacteria-Host Cell Interaction.* – 1988. – P. 201–211.

40. Smith H. Virulence determinants of *Escherichia coli*: present

knowledge and questions // *Can. J. Microbiol.* – 1992. – V. 38. – P. 747–752.

41. Sobel J.D. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses // *Infect. Dis. Clin. NorthAm.* – 1997. – V. 11 (3). – P. 531–549.

42. Svanborg C., Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin. NorthAm.* – 1997. – V. 11 (3). – P. 513–529.

43. Svanborg Eden C., Hausson S., Jodal U. et al. Host-parasite interaction in the urinary tract // *J. Inf. Dis.* – 1988. – V. 157 (3). – P. 421–425.

44. Straube E., Kretschmar M., Schmidt G. et al. Is *Escherichia coli* invading tubuloepithelial cells? // *Zbl. Bad.* – 1992. – V. 277. – P. 193–203.

45. Tullus K., Jacobson S.H., Katouli M., Brauner A. Relative importance of eight virulence characteristics of pyelonephritogenic *Escherichia coli* strains assessed by multivariate statistical analysis // *Urol.* – 1991. – V. 146 (4). – P. 1153–1155.

Патогенетические механизмы возникновения и хронизации пиелонефрита у детей

Г.М. Летифов

г. Ростов-на-Дону

Возросший в последние годы интерес к изучению патогенетических аспектов формирования микробно-воспалительного процесса в мочевыделительной системе связан в значительной степени с поиском ответов на многие неясные вопросы возникновения и, особенно, хронизации пиелонефрита (ПН) у детей [5, 7, 8, 10, 11].

В этиологии инфекций мочевой системы (ИМС) по-прежнему ведущее место занимает грамотрицательная флора [1, 2, 4, 9, 12]. По данным мониторинговых эпидемиологических исследований, проводимых нами на протяжении более 10 лет [4], при относительно низкой среднегодовой частоте бактериурии (менее 50%) на долю грамотрицательной флоры приходилось большинство (69%) случаев. При этом ведущее место занимала кишечная палочка (52%). Значительно уступали по частоте клебсиелла (9%), протей (5,5%) и палочка сине-зеленого гноя (2,5%). В этой ситуации остается не до конца ясным, почему и при каких обстоятельствах условно-патогенная микрофлора, проникая в мочевыделительную систему, становится излишне агрессивной.

Известно, что многие представители грамотрицательных бактерий обладают фимбриями и способны адгезироваться на поверхности клеток хозяина. В феномене адгезии хорошо изученными являются микробиологические аспекты [2, 3, 9, 12]. Вместе с тем мало данных о роли мембран клеток-мишеней в этом процессе. Результат взаимодействия возбудителя с организмом хозяина, возможность возникновения заболевания существенно зависят от состояния и участия макроорганизма и условий его инфицирования [5, 6, 13, 14]. В связи с этим в феномене адгезии не меньший интерес представляет роль клеточных рецепторов и мембран, их фоновое состояние, восприимчивость или

толерантность к процессу прилипания уропатогенной флоры при ИМС.

Представляет интерес изучение роли эндотоксинов (ЭТ) – общего для всей группы грамотрицательной флоры фактора патогенности – на различных этапах возникновения и хронизации патологического процесса при ПН у детей.

Цель исследования. Изучить роль ЭТ грамотрицательных бактерий в патогенезе ПН у детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 223 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет. У 60% детей ПН имел хроническое течение. Вторичный характер заболевания установлен у 89% больных. Были выделены 2 клинические группы с 5 подгруппами: 1-я группа – острый пиелонефрит (ОП) – 88 больных (2-я степень активности – 60, 3-я степень активности – 28) и 2-я группа – хронический пиелонефрит (ХП) – 135 больных (1-я ст. – 65, 2-я ст. – 51 и 3-я ст. – 19). Контрольную группу составили 28 практически здоровых детей.

Выраженность синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) установлена по уровню среднемoleкулярных пептидов, лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) и по эозинофилии в периферической крови. Сенсibilизация к ЭТ выявлена в тесте лейкоцитолита с бактериальными ЭТ. Уровень и иммуноглобулиновый состав антитоксических АТ изучены с применением иммуноферментного анализа.

Экспериментальные исследования проведены на белых крысах массой 180–200 г. Для моделирования ПН использовали ЭТ грамотрицательных бактерий и уропатогенную кишечную палочку, полученную от