

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 синезеленого 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

больного ребенка с хроническим ПН. Модель экспериментального ПН создавалась на основе локализованного феномена Шварцмана. В эксперименте изучены патофизиологические особенности возникновения и хронизации ПН, развивающегося с участием грамотрицательной флоры и их факторов патогенности. Характер изменений в системе свободнорадикального окисления (СРО) – антиоксидантной защиты (АОЗ) оценен по уровню хемолуминесценции (ХЛ), активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенатах почек. Стабильность цитомембран и степень адгезии микроорганизмов изучены соответственно по осмотической резистентности эритроцитов и показателю адгезивности на них бактерий.

Результаты и их обсуждение

Анализ клинических данных позволил отметить, что в патогенезе ПН ведущее значение имеют элементы дисплазии почечной ткани (48%) в сочетании с обструкцией мочевыводящих путей (26%), рефлюксом нефропатией (17%) и дисфункцией мочевого пузыря (80%). Не создавая грубое нарушение оттока мочи, эти состояния, по нашему мнению, приводили к нестабильности цитомембран и снижению устойчивости канальцевого эпителия к ЭТ и адгезинам.

Выраженность СЭИ зависела от степени активности микробно-воспалительного процесса и уровня эндотоксинемии. В активной фазе ПН наиболее выраженные проявления СЭИ отмечались у преобладающего большинства больных с высокой степенью активности острого и хронического ПН. Значительная бактериальная агрессия и эндотоксинемия, по-видимому, обуславливают высокую активность микробно-воспалительного процесса. Об этом свидетельствовали показатели лейкоцитоза с ЭТ грамотрицательных бактерий. Токсическое и аллергическое повреждение лейкоцитов имело место у 76% больных. В фазе ремиссии сенсibilизация к эндотоксинам сохранялась у половины больных, а у каждого третьего больного такая сенсibilизация была выраженной. В этих условиях антиоксидантные АТ обнаружены у 80% больных. Как в активной, так и в фазе ремиссии ПН в составе АТ преобладали IgM, что свидетельствует об ответе на бактериальные ЭТ; однако в фазе ремиссии достоверно увеличивалась частота IgA.

Развитие острого микробно-воспалительного процесса в экспериментальных условиях проходило через стадию токсического или токсико-аллергического поражения тубулоинтерстициальной ткани с выраженными гемодинамическими нарушениями и развитием гнойных очагов в паренхиме почек. Такие изменения сопровождалось значительными нарушениями в системе СРО–АОЗ и резистентности цитомембран. Образование свободных радикалов в гомогенатах почек коррелировало с активностью и фазой течения патологического процесса. Такая динамика окислительного стресса сопровождалась резким нарушением перекисной резистентности цитомембран эритроцитов. В ответ на СРО в почках отмечено изменение активности антиоксидантных ферментов переднего звена защиты – каталазы и СОД, которое носило фазный характер.

О поражении цитомембран свидетельствовали и результаты адгезивности клебсиеллы на поверхности

эритроцитов. При максимальной степени адгезивности использованного штамма (показатель адгезии 4 ед.) у контрольных здоровых крыс отмечена высокая толерантность к этим бактериям. Развитие микробно-воспалительного процесса проходила на фоне средней и высокой адгезивности микроорганизмов, зачастую коррелирующей с уровнем резистентности цитомембран эритроцитов.

Заключение

Таким образом, в патогенезе ПН большое значение имеют наличие СЭИ, сенсibilизация к бактериальным ЭТ и элиминационные возможности макроорганизма, осуществляемые иммунной системой. Вероятно, ЭТ при наличии неблагоприятного преморбидного фона способствуют сенсibilизации и снижению устойчивости тубулярного эпителия к адгезии патогенной микрофлоры. Это обуславливает увеличение проницаемости мембран для токсинов, иммунных комплексов и конечных продуктов ПОЛ. С учетом этих данных, ПН можно представить как процесс, протекающий через этап токсико-аллергического абактериального нефрита с последующим бактериальным инфицированием интерстициальной ткани. Его с полным основанием можно считать микробно-индуцированной патологией мембран, протекающей с нарушением их стабильности и усилением ПОЛ, дисфункцией иммунной системы. В этой ситуации антибактериальную терапию следует проводить комплексно с учетом всех ведущих звеньев патогенеза. Такой подход предусматривает в острой фазе наряду с коррекцией дисфункции мочевыводящих путей, улучшением оттока мочи, назначением дифференцированной детоксикационной, мембраностабилизирующей и иммунокорректирующей терапии.

Литература

1. Гриценко В.А., Вялкова А.А., Бухарин О.В. Патогенетическое обоснование клинко-микробиологической классификации бактериурии // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 1997. – № 5. – С. 43–48.
2. Зоркин С.Н., Сенцова Т.Б. Роль микрофлоры кишечника в развитии пиелонефрита у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Детская хирургия. – 1998. – № 4. – С. 17–21.
3. Землянкина Л.П., Мартыненко Л.Д. Адгезивные свойства и фимбрии штаммов клебсиелл, выделенных от детей первого года жизни // Тез. докл. VI Всероссийского съезда микробиол., эпидемиол. и паразитологов. – М., 1991. – Т. 1. – С. 82.
4. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В., Ибрагимов В.М. Влияние факторов окружающей среды на сезонность бактериурии и обострение пиелонефрита у детей / Тез. докл. Междунар. Конф. «Экология города». – Ростов-на-Дону, 1995. – С. 119.
5. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В., Беловолова Р.А. и др. Некоторые патогенетические механизмы пиелонефрита в эксперименте и клинике // Современные проблемы диагностики, клиники, лечения и профилактики заболеваний детского возраста. Тез. докл. – Ростов-на-Дону, 1999. – С. 25–27.
6. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В., Беловолова Р.А. и др. К патогенезу пиелонефрита у детей // Педиатрия. – 1997. – № 3. – С. 39–41.
7. Малаховский Ю.Е., Савинич Е.В., Макарец Б.Г., Педанова Е.А. О некоторых подходах к диагностике и терапии инфекций мочевыводящих путей у детей // Педиатрия. – 1998. – № 3. – С. 100–104.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста (Руководство для врачей). – СПб.: СОТИС, 1997.
9. Сенцова Т.Б. Иммуномикробиологические критерии хронизации пиелонефрита // Педиатрия. – 1997. – № 2. – С. 64–66.
10. Шулушко Б.И. Пиелонефрит: новое видение старой болезни // СПб. Врачебные ведомости. – 1995. – № 9/10. – С. 35–42.

11. Шулушко Б.И. Хронический пиелонефрит – открытые вопросы // Ж. Врач. – 1996. – № 5. – С. 30–31.

12. De Maagd RA, Lugenberg BJJ. Outer membranes of gram-negative bacteria // Biochem. Soc. Trans. – 1997. – V. 15, Suppl. – P. 54–62.

13. De Yong Z, Arcicaut C, Massip F. Et al. Infections nosokomiales dans un service d'urologie: Incidence et facteurs etiologiques // Pathol.

Biol. – 1991. – 39. – № 5. – P. 561–564.

14. Verese LA, Grazioli F, Antoniola P. Et al. Infezioni della vie urinarie: Nuovi orientamenti // Pediatr. Med. Chir. – 1984. – V. 6. – № 1. – P. 57–64.

Итоговые замечания по исследованию функционального состояния альбумина при заболеваниях почек у детей

Г.А. Маковецкая, Е.С. Гасилина, А.С. Чебанов, О.В. Борисова, Л.С. Исаева, И.Ф. Владимирцева г. Самара

Обширный клинический и экспериментальный материал по проблеме «Белковый обмен и почки» накоплен в практике и широко представлен в отечественной и зарубежной литературе. Тем не менее с появлением новых методических возможностей, в частности исследования функционального состояния альбумина плазмы методом флуоресцентных зондов, появляются новые перспективы более углубленного изучения метаболических процессов при заболеваниях почек. Клиницисты испытывают потребность в таких исследованиях, что обусловлено неудовлетворенностью лечения многих пациентов с гломерулярной и тубулярной патологией и необходимостью его оптимизации.

В нашем нефрологическом центре (Самарская областная клиническая больница им М.И. Калинина, главный врач – заслуженный врач РФ В.Д. Середавин) в последние годы проводятся разнонаправленные исследования процессов метаболизма, в том числе функционального состояния альбумина при заболеваниях почек у детей.

Среди патогенетических механизмов многих заболеваний почек принципиальное значение имеет развитие интоксикации. Интоксикация организма является фактором, способным поддерживать первую фазу метаболической реакции, сопровождающейся катаболическим сдвигом в белковом обмене. Нарушения белкового обмена раньше и чаще всего касаются альбуминовой фракции, что обычно проявляется гипоальбуминемией. Недостаточное содержание альбумина в клетках органов и тканей ограничивает его участие в биосинтезе белков и усугубляет нарушение азотистого обмена и окислительных процессов. Изменяется основная функция альбумина – связывающая с различными метаболитами и биологически активными веществами на уровне клеточных структур. Появление модифицированных форм альбумина с пониженной связывающей способностью характерно для широкого круга заболеваний почек. Определение связывающей способности альбумина дает возможность клинической оценки гидрофобных компонентов эндотоксемии.

Мы изучали состояние альбумина сыворотки крови методом флуоресцентных зондов с помощью зонда «К-35». Метод основан на специфическом взаимодействии флуоресцентных органических соединений с альбумином сыворотки крови. Конформационная перестройка молекулы сывороточного альбумина при связывании его с флуоресцентным зондом прямо пропорциональна интенсивности флуоресценции. Интенсивность флу-

оресценции зонда «К-35» измерялась на флуориметре «АКЛ-01» с помощью набора реактивов «Зонд-альбумин». Определяли общую концентрацию альбумина (ОКА), эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), резерв связывания (РСА) и индекс токсичности (ИТ). При помощи вышеназванных показателей оценивали степень альбуминемии, степень эндотоксемии, резервную связывающую способность альбумина, транспортную функцию и конформационные изменения молекулы альбумина.

Мы наблюдали 48 детей с ГН, протекающим с нефротическим синдромом. У всех больных с нефротическим синдромом в активную стадию выявлено снижение общего белка до $53,17 \pm 1,57$ г/л, общей концентрации альбумина до $19,24 \pm 1,29$ г/л. Выраженное снижение ЭКА ($9,25 \pm 0,85$ г/л) в активную стадию ОГН означает, что при наличии гипоальбуминемии нормально функционирует только 48%, что свидетельствует о минимальной транспортной и связывающей способности альбумина при манифестации процесса.

Снижение ЭКА сопровождается значительным уменьшением РСА. При ОГН РСА снижен по сравнению с нормой в 2 раза ($48 \pm 3,86\%$), что свидетельствует о значительных критических изменениях в молекуле альбумина. Альбумин, меняя свою конформацию и структуру транспортных центров, утрачивает способность связать токсины, лекарства и метаболиты.

О значительной интоксикации и неспособности альбумина выполнить детоксикационную функцию говорит увеличение ИТ при ОГН более чем в 18 раз ($2,23 \pm 0,19$).

У всех больных с ХГН уровень снижения ЭКА (до $10,17 \pm 1,77$ г/л) в период обострения не отличается от такового при манифестации ОГН. Учитывая, что уровень ОКА при обострении достоверно выше такового при манифестации острого нефротического синдрома, можно предположить, что именно ЭКА снижается в первую очередь, предупреждая о будущем обострении процесса, возможно еще до развертывания клиники, когда общая концентрация альбумина остается на нормальном уровне.

При обострении ХГН выявлено самое низкое значение РСА, что трактуется нами как свидетельство «кумулирования» конформационных нарушений в молекуле альбумина от обострения к обострению и неспособности его восстанавливать прежнюю структуру даже при стихании активности процесса. Изменение конформации молекулы, о которой можно косвенно