

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, Antonioli 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

судить по степени снижения РСА, говорит в пользу качественного изменения молекулы альбумина при нефротическом синдроме, которое достигает максимума при обострении хронического процесса, а, может быть, даже способствует этому, являясь одной из причин рецидива.

Более низкий ИТ ($1,57 \pm 0,22$) при обострении ХГН, говорит о возможности компенсаторных реакций организма к новым условиям при постоянной интоксикации.

В процессе формирования клинико-лабораторной ремиссии у детей с нефротическим синдромом происходит постепенное восстановление функции альбумина. Увеличивается общее содержание белка сыворотки крови до $74,59 \pm 1,17$ г/л и уровень альбумина до $45,5 \pm 3,05$ г/л. ЭКА остается сниженной до $31,4 \pm 2,39$ г/л. При ремиссии сохраняется изменение в микроокружении альбумина, которое меняется у нефрологического больного, влияя на его физико-химические свойства, что подтверждается снижением РСА в ремиссию заболевания на 23%. ИТ остается повышенным в 4 раза ($0,45 \pm 0,11$).

Многофакторная модель белкового обмена демонстрирует глубокие нарушения его при нефротическом синдроме. Значение взвешенного среднего белкового обмена при хроническом течении заболевания $M_b = -0,814$, по сравнению с $M_b = -0,625$ при остром процессе. Степень выраженности нарушений определяют ЭКА и РСА ($P = 311,64$; $307,63$ и $275,034$; $425,83$ соответственно). В периоде клинико-лабораторной ремиссии происходит постепенное восстановление обмена белка. При ОГН процесс восстановления более интенсивен и уровень обмена белка превышает норму ($M_b = +0,096$), при хроническом процессе уровень обмена остается сниженным, не достигая нормальных значений ($M_b = -0,117$). Поэтому говорить о полной ремиссии при хроническом процессе не представляется возможным, даже когда мы видим нормализацию отдельных показателей.

У детей с гломерулонефритом, протекавшим с синдромом гематурии, также наблюдались структурные изменения альбумина, которые соотносились с изменениями количества лигандов, связанных с белком, на фоне снижения содержания альбуминов в крови. Нами обследованы 49 детей с гломерулонефритом с нефритическим синдромом.

В остром периоде выявлено снижение ОКА до $42,0 \pm 1,3$ г/л и ЭКА до $28,75 \pm 2,87$ при ОГН и до $24,9 \pm 0,97$ г/л при ХГН, что, по всей видимости, связано с нарушением гидролиза белка и всасывания аминокислот, угнетением синтезирующей функции печени, а так же с выраженной интоксикацией, повышающей катаболизм белка. РСА при гематурических вариантах ГН снижен на 25% при ОГН и на 59,4% при ХГН, что можно трактовать в пользу менее выраженных конформационных изменениях в молекуле альбумина при остром процессе по сравнению с хроническим. Наличие интоксикации у таких больных подтверждает увеличение ИТ более выраженное у детей с хронической формой. Вероятно, при обострении хронического нефритического синдрома токсинемия достигает уровня, при котором наступают нарушения микроциркуляции; затрудняется обмен между кровотоком и тканью и блокируется

выход токсических метаболитов из ткани в кровоток. В результате уровень токсемии перестает нарастать, что является основополагающим фактором развития полиорганной и полисистемной недостаточности, определяющих в подавляющем проценте случаев исход заболевания. При формировании клинико-лабораторной ремиссии детей с нефритическим синдромом происходит постепенное (но не полное) восстановление функционального состояния альбумина. Так, даже при клинико-лабораторной ремиссии нефритического гломерулонефрита эффективная концентрация альбумина остается сниженной ($38,1 \pm 3,3$ г/л) по сравнению с нормой. В ремиссию не происходит восстановления РСА, хотя он и близок к норме, что говорит о неспособности альбумина полностью вернуть себя в исходное состояние в новом микроокружении, диктуемом болезнью. При ремиссии индекс токсичности превышает норму в 2 раза ($0,24 \pm 0,02$), что говорит о сохраняющейся интоксикации даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков заболевания у данной группы больных.

Функциональное состояние альбумина при тубулоинтерстициальных поражениях почек исследованы нами у 51 ребенка с тубулоинтерстициальным нефритом (ТИН), из которых 25 страдали хроническим ТИН вследствие гемолитико-уремического синдрома (ГУС), и 26 детей наблюдались с диагнозом ТИН другой этиологии. Результаты исследования альбумина у детей с ТИН различной этиологии позволили нам сделать заключение, что нормальное абсолютное содержание этого белка в сыворотке крови не означает его полноценного функционирования. Получены данные о снижении ЭКА (до $32,4 \pm 1,1$ г/л и $36,3 \pm 1,66$ г/л соответственно) при всех вариантах ТИН, что свидетельствует о функциональной неполноценности последнего. Такое состояние альбумина не позволяет белку выполнять основные функции и, прежде всего, обратимое связывание и транспорт низкомолекулярных эндогенных и экзогенных лигандов. Снижение РС более выраженное у детей с ТИН вследствие ГУС ($66,5 \pm 2,1\%$) также отражает низкую связывающую способность альбумина. Анализ такого показателя как ИТ говорит о выраженной интоксикации организма при ТИН различной этиологии. Наиболее значимым было повышение ИТ при ТИН вследствие ГУС ($0,53 \pm 0,05$ у. е.) по сравнению с ТИН другой этиологии ($0,46 \pm 0,08$ у. е.).

Изучение функционального состояния альбумина в катамнезе показывает сохранение сниженной функции этого белка у детей с ТИН вследствие ГУС в течение 5–8 лет. У детей с токсико-аллергическим ТИН в периоде ремиссии показатели альбуминного обмена достоверно повышаются и приближаются к нормальным значениям через 6 месяцев. Мы полагаем, что ЭКА можно использовать как критерий выхода в ремиссию заболевания и показатель эффективности лечения. Благоприятным прогнозом выхода в ремиссию мы считаем повышение ЭКА более чем на 10% в периоде формирования клинико-лабораторной ремиссии.

Нами проведен системный многофакторный анализ функционального состояния альбумина с вычислением интегральных показателей по всем изучаемым параметрам на протяжении различных периодов катамнестического наблюдения у детей с ТИН различной этиологии. В остром периоде ГУС интегральные пока-

затели достигают максимального снижения в периоде анурии ($M_B = -0,354$) и полиурии ($M_B = -0,323$). Повышение взвешенного среднего в два раза происходит к 3-му месяцу после острой стадии заболевания и в три раза к году. При ТИН токсико-аллергической природы в острой стадии снижение интегрального показателя было менее выражено ($M_B = -0,257$) и значительно

повысилось к 6-му месяцу наблюдения ($M_B = -0,05$), что свидетельствует о более быстром восстановлении функции альбумина. Таким образом, математические модели показали нарушения белкового обмена при ТИН различной этиологии, более выраженные при ТИН вследствие ГУС.

Роль местной антимикробной защиты при хроническом пиелонефрите у детей

А.Н. Узунова, Е.В. Курилова
г. Челябинск

Проблема инфекции мочевой системы (ИМС) у детей продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем детской нефрологии.

Как известно, пиелонефрит отнесен к микробно-воспалительным процессам мочевой системы. Однако в связи с бурным развитием иммунологии, бактериологии за последнее десятилетие патогенез данного заболевания нельзя интерпретировать с позиций исключительно микробного воспаления. Существует гипотеза, предполагающая этиологическую связь обструктивного пиелонефрита с внутриутробной Коксаки-вирусной инфекцией, с вирусами гриппа, парагриппа, а также с RS-вирусами и аденовирусами (Длин В.В., 2000). Кроме того, большое внимание уделяется роли хламидий в развитии инфекции мочевой системы, являющихся облигатными внутриклеточными паразитами, а также микоплазменным, уреоплазменным патогенам (Игнатова М.С., 1999). Тем не менее, следует подчеркнуть, что наиболее часто, по-прежнему, в качестве основного бактериального начала, повинного в реализации микробно-воспалительного процесса в почке, является *E. coli*. Можно считать доказанной генетическую предрасположенность к развитию ИМС, так как известно, что у детей с пиелонефритом наиболее часто при титровании HLA имеются антигены B5, B8, B17, B22, C6 и гаплотипы A1B5, A1B8 (Т.В. Козлова, 1991).

Наряду с механической обструкцией мочевыводящей системы, обусловленной чаще всего структурными аномалиями развития, пузырно-мочеточниковым рефлексом и нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря, в литературе широко обсуждается как один из ведущих патогенетических механизмов развития данной патологии нарушение метаболизма щавелевой кислоты, пуринов, фосфатов и др. Дизметаболическая нефропатия трактуется отечественными авторами как патология, обусловленная чаще всего экологическими факторами внешней среды и проявляющая себя в условиях нестабильности цитомембран. Особое значение придается в этом отношении оксалатно-кальциевой кристаллурии, гипероксалурии, в механизме развития которых рассматривается способность кристаллов оксалатов кальция активировать окислительный метаболизм гранулоцитов (Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989). Кроме того, в последнее время накоплено большое количество сведений о развитии иммунопатологических изменений в почечной паренхиме при пиелонефрите (Тоблоева Л.Ю., Кириллов В.Е., 1998). Счи-

тается, что возникающая по тем или иным причинам обструкция может способствовать появлению мочевых патогенов в тубулярном аппарате почки (Тоблоева Л.Ю., Кириллов В.Е., 1999). По мнению Б.И. Шулушко (1995), в патогенезе пиелонефрита должно придаваться особое значение попаданию в почечную ткань мочи, содержащей непосредственно иммунные комплексы.

Реализация любого бактериального процесса у ребенка возможна при изменении иммунной системы макроорганизма и определенных свойствах микроорганизма. Особые свойства уропатогенных штаммов микроорганизмов (вирулентность, антигенная мимикрия, феномен адгезии, трансформация в L-формы и т. д.) имеют важное значение в инициации патологического процесса в мочевых путях. Появление этих свойств микроорганизмов тесно связано с защитными реакциями макроорганизма и отражает сложное динамическое взаимодействие их. В литературе имеется большое количество публикаций, свидетельствующих об измененной противовоспалительной защите, колебаниях иммунологических показателей при пиелонефрите. В активной фазе заболевания как обструктивной, так и необструктивной форм хронического пиелонефрита наблюдается снижение бактерицидной активности сыворотки крови и кожных покровов, титра нормальных антител и лизоцима. Ряд исследователей отмечает при данной патологии изменение содержания в крови β -лизинов, активности комплемента. Наблюдается повышение лизоцима в крови у детей раннего возраста при пиелонефрите, тогда как при латентном течении заболевания, напротив, имеет место снижение его содержания. Такая же закономерность изменения показателя выявляется и при определении интерферона (Коровина Н.А., 1996). Активация компонентов комплементарного каскада $C_1-C_2-C_4$ играет важную роль в раннем периоде развития инфекционного процесса в мочевой системе, тогда как в более позднем периоде заболевания активизируются в большей мере C_3 - и C_5 -компоненты, выполняющие роль медиаторов воспаления и повреждения. Комплементу в комплексе с антителами IgM придается значение активатора лизосомальных ферментов и фагоцитоза.

Большое количество работ посвящено определению состояния гуморального иммунитета, содержанию в крови IgA, M, G, количество которых, судя по литературным сведениям, изменяется в зависимости от активности воспалительного процесса, фазы развития заболе-