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, уреаплазменным 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 типировании 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 (Теблоева Л.Ю., Кириллов В.Е., 1998). Считается, что возникающая по тем или иным причинам обструкция может способствовать появлению мочевых патогенов в тубулярном аппарате почки (Теблоева Л.Ю., Кириллов В.Е., 1999). По мнению Б.И. Шулутко (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-

вания, его периода, длительности заболевания. В частности гипо-IgA-емия при хроническом пиелонефрите в детском возрасте связывается с частыми рецидивами, а недостаточная выработка его способствует хронизации воспаления. Кроме того, причину персистенции инфекции при пиелонефрите рассматривают как несостоятельность иммунных механизмов, связанных с клеточным звеном иммунитета. Наиболее низкий уровень Т-лимфоцитов обычно регистрируется у больных с длительным течением пиелонефрита и при наличии сопутствующей патологии различных органов и систем. Придается значение изменениям соотношения Тх/Тс, причем при этом отмечается меньшее количество Тх при нарастании количества Тс. Дисбаланс субпопуляций, нарушение функциональной активности Т-клеток наиболее выражены в активную фазу пиелонефрита (Favaro S., 1986). Точная роль Т-лимфоцитов и дефицит их функции в патогенезе хронического пиелонефрита в настоящее время до конца не изучены. Однако имеется мнение, что снижение соотношения Тх/Тс в периферической крови может выступать в качестве маркера хронического пиелонефрита при отсутствии хронической почечной недостаточности. При сохранении депрессии клеточного звена иммунитета пиелонефрит может принимать торпидное течение, и, как правило, в этих случаях начало заболевания не носит манифестного характера. Прогрессирование хронического пиелонефрита часто протекает в условиях подавления макрофагальной трансформации.

Особое значение при развитии пиелонефрита придается фагоцитарным реакциям, которые направлены на уничтожение бактерий и на поддержание клеточного равновесия. Известно, что усиление фагоцитоза происходит под влиянием комплемента, антител, лизоцима, тогда как дефицит IgM и G, напротив, может приводить к нарушению переваривающей способности лейкоцитов. Выделяющиеся при фагоцитозе катионные белки, пероксидаза, лизосомальные ферменты выполняют не только защитную роль, но и могут быть медиаторами воспаления, приводящими к изменению структур почечной ткани (Ухаль М.И., 1981). Обращается внимание на истощение бактерицидной системы нейтрофилов при пиелонефрите, о чем может свидетельствовать не изменяющаяся в НСТ-тесте фагоцитарная активность лейкоцитов. Наибольшее снижение фагоцитарной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов отмечается обычно в активную фазу заболевания, хотя снижение может быть и в фазу ремиссии, но в этом случае возможно наличие сложного дефекта фагоцитов, и низкие показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста можно расценивать как нарушение антимикробных факторов защиты.

Придается определенное значение и освобожденным в результате иммунопатологической реакции медиаторам и паракринным факторам (туморозно-некротизирующему фактору, интерферонам, интерлейкинам и др.), индуцирующим изменения клеточных взаимоотношений в интерстициальной ткани почек.

В нашем сообщении мы не ставим целью подробно обсуждать изменения системы иммунитета при пиелонефрите у детей, а хотели бы остановиться более подробно только на интерпретации некоторых характеристик местной антимикробной защиты мочевой системы.

Местный иммунитет является важным иммунологическим барьером, обеспечивающим защиту организма от различных возбудителей. К механизмам местной противоинфекционной защиты относятся гуморальные факторы: Ig, лизоцим, лактоферрин и комплемент. Доказана некоторая автономность местного иммунитета, проявляющая себя синтезом секреторных IgA. К клеточным факторам, характеризующим состояния противомикробной защиты мочевых органов, относятся лимфоциты, моноциты, нейтрофилы. Ряд авторов считает, что противомикробные антитела играют защитную роль при хроническом пиелонефрите (Kaijer B. и др., 1976), так как моча больных пиелонефритом тормозит адгезию жгутиковых форм *E. coli* к уротелию. В моче выявлен лактоферрин, но его концентрация очень мала, ниже того уровня, который необходим, чтобы этот белок мог конкурировать за железо с бактериями.

В почечной ткани под эпителием нефронов нет лимфатических клеток, видимо, поэтому паренхима почки так восприимчива к восходящей инфекции. Слизистая оболочка остальных мочевыводящих путей богато снабжена кровеносными и лимфатическими сосудами, но лимфоидной ткани и плазматических клеток в ней очень мало.

Попытаемся остановиться на роли основных субстанций, осуществляющих местную противомикробную защиту.

Лизоцим относится к гуморальным бактерицидным субстанциям мочи, является ферментом азурофильных и специфических гранул нейтрофилов и может усиливать процессы фагоцитоза. Мнения об участии лизоцима в антимикробной защите мочевого тракта противоречивы. Известно, что лизоцим выводится из организма с мочой, но его защитная роль в тканях мочевой системы не доказана. Лизоцим в моче у здоровых людей не определяется, но при тяжелых повреждениях почек данный белок в моче появляется. При тяжелом течении хронического пиелонефрита некоторыми авторами отмечена выраженная лизоцимурия (Лиепань Т.Л., 1981).

Лизоцимурия может определяться без сопутствующего увеличения нейтрофилов в осадке мочи, что объясняется поступлением данного белка из общей циркуляции крови через канальцы при изменении тубулярных функций. У здоровых детей лизоцим в моче не определяется по общепринятой методике (Дорофейчук В.Г., 1968). Мы предпринимали попытки определения лизоцима, но при обследовании 40 здоровых детей лишь у двоих были обнаружены следы этого белка в моче. При хроническом пиелонефрите лизоцим появляется в моче, но уровень его невелик и у детей старше 3 лет в среднем составляет 0,515 ± 0,026 мг/дл при обструктивном пиелонефрите, а при необструктивной форме заболевания – 0,541 ± 0,05 мг/дл. Следует отметить, что отсутствует достоверное изменение этого показателя в зависимости от периода заболевания. То есть для хронического пиелонефрита, независимо от его формы и активности, характерна лизоцимурия. Нам представляется, что появление этого белка в моче можно трактовать как признак тубулярной недостаточности при наличии воспаления в канальцевом аппарате почек.

В последнее время установлена возможность коо-

перации лизоцима и IgA в антимикробном действии, следствием чего является лизис микроорганизмов. Биологическая функция IgA заключается, в основном, в местной защите слизистых оболочек от инфекции.

Известно, что определяемые в моче иммуноглобулины, как и другие показатели, могут характеризовать активность воспалительного процесса. В мочевую систему Ig попадают двумя путями: из сыворотки крови и путем местного синтеза. Наиболее значительное повышение IgA в моче, судя по литературным данным, обнаруживалось либо при тяжелых структурно-функциональных нарушениях почечной ткани, либо при четко выраженном микробно-воспалительном процессе. В связи с этим возможно предположение о наличии прямой зависимости между тяжестью поражения почечной ткани и повышением уровня IgA в моче. В свою очередь, содержание IgA в моче может служить предрасполагающим фактором к развитию рецидивов ИМС (Теблоева Л.Г., 1978).

При определении нами уровня Ig в моче у детей с хроническим пиелонефритом отмечено, что IgA, G, M определялись не во всех случаях как в группе здоровых детей, так и у детей с хроническим пиелонефритом. Наиболее постоянно у 90% здоровых детей определялся в моче IgG, у 52% здоровых детей – IgA, тогда как положительные значения IgM отмечались лишь у 20% здоровых детей. Несколько по-другому выглядели результаты определения уровней Ig мочи у больных хроническим пиелонефритом. Так, IgG определялся у 95% больных, IgA – у 42%, IgM – у 31% детей. Прежде чем говорить об изменении уровня Ig у детей с хроническим пиелонефритом, нам бы хотелось отметить необходимость концентрирования суточной мочи перед проведением исследования. Эта методика необходима в связи с тем, что при определении Ig в нативной моче результат может быть недостаточно верным. Наиболее значимым в диагностическом процессе, по нашему опыту, является определение sIgA, который достоверно повышается при хроническом пиелонефрите, тогда как содержание IgA, G, M постоянно варьирует и интерпретация их изменений затруднительна. Изменения содержания IgA, G, M в наших исследованиях достоверно не отражали активность воспалительного процесса. Увеличение количества sIgA, как нам представляется, может свидетельствовать об его активном участии в течении воспалительного микробно-интерстициального процесса.

Для определения функционального состояния нейтрофилов мочи важным является проведение подсчета процента жизнеспособных нейтрофилов. Известно, что обязательной принадлежностью нейтрофилов является наличие развитого лизосомального аппарата, что имеет значение в осуществлении фагоцитоза. Лизосомальная активность нейтрофилов отражает уровень воспалительных и дегенеративных процессов полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ). Функциональные показатели системы фагоцитоза позволяют судить о резервах иммунитета и помогают определить глубину и динамику патологических сдвигов, связанных с заболеванием, т. е. речь идет о реактивных изменениях клеток, которые возникли в организме, указывающих на неблагополучие в нем и, соответственно, представляющих клинический интерес. При проведении нами исследований фагоцитоза ПЯЛ у детей больных пиелонефритом было отмечено достоверное снижение интенсивности фагоцитоза при обструктивной форме заболевания хроническим вторичным пиелонефритом, хотя показатель лизосомальной активности их при этой форме заболевания был выше, чем при необструктивной форме. Нам представляется, что этот факт может свидетельствовать об особенностях механизма фагоцитарной реакции нейтрофилов мочи при обструктивной форме хронического вторичного пиелонефрита, который, возможно, обусловлен существованием обструкции мочевых путей в течение очень длительного периода времени, особенно при наличии врожденной патологии мочевыводящей системы. Об особенностях механизма фагоцитоза свидетельствовало также уменьшение функционального резерва нейтрофилов по НСТ-тесту при наличии повышенных показателей НСТ-восстанавливающей активности клеток. Для детей с необструктивной формой хронического вторичного пиелонефрита более характерно снижение лизосомальной активности, усиление интенсивности фагоцитоза и снижение НСТ-восстанавливающей способности, повышение функционального резерва по НСТ. Столь своеобразная дисфункция нейтрофилов, характеризующаяся угнетением процессов поглощения, снижением способности отвечать усилением кислородзависимого метаболизма на дополнительную стимуляцию с исходно высокой готовностью клеток к бактерицидному эффекту, является характерной для многих хронических персистирующих инфекций и представляет итог длительного раздражения гранулоцитарного ростка. Функциональное состояние нейтрофилов мочи, которые в подавляющем большинстве исследований проявляли выраженную активность в осуществлении противовоспалительной защиты, зависело в наших исследованиях от формы хронического вторичного пиелонефрита и проявляло себя своеобразными дисфункциями нейтрофилов.

Таким образом, у детей с хроническим вторичным пиелонефритом различного генеза имеют место существенные изменения показателей антимикробной защиты. При хроническом пиелонефрите, возникшем на фоне врожденных аномалий развития, выявляется увеличение индекса суммарной люминесценции лизосом нейтрофилов, спонтанной НСТ-редуцирующей активности и снижение функционального резерва нейтрофилов, повышение экскреции sIgA при минимальной степени активности воспаления и снижение его количества при более выраженном воспалительном процессе. В то же время при необструктивном хроническом пиелонефрите отмечаются более низкие показатели лизосомальной активности с более высоким функциональным резервом нейтрофилов, повышение экскреции IgG в период выраженности воспалительного процесса и снижение концентрации sIgA в период минимальной активности процесса. Это свидетельствует о существовании различий в местной противомикробной защите при хроническом вторичном пиелонефрите, зависящих от причины, способствующей его формированию.

В заключение следует подчеркнуть, что оценка состояния местной антимикробной защиты у детей при хроническом пиелонефрите имеет значение для более четкого представления о патогенезе данной патологии и может способствовать целенаправленной терапии.