

Т.О. Крючко, В.П. Остапенко, ВГУЗУ «Українська медичинська стоматологічна академія», г. Полтава

# Клинико-генетические аспекты диагностики, лечения и профилактики хронического пиелонефрита у детей

Едва ли не самым большим счастьем для каждой семьи является рождение ребенка. Ведь каждый новорожденный – это символ продолжения жизни. И, естественно, для родителей самое главное, чтобы дети были здоровыми.

Сохранение здоровья детей является основной задачей современной медицины. Учитывая что в последние годы в Украине отсутствует тенденция к снижению заболеваемости детского населения нефрологической патологией, заболевания органов мочевыделительной системы (МВС) остаются приоритетным направлением современной педиатрии по усовершенствованию ранней диагностики и разработке комплекса профилактических мероприятий.

Украинские нефрологи серьезно обеспокоены увеличением количества случаев патологии почек у детей, которая в нашей стране занимает второе место в структуре заболеваемости детского возраста, уступая болезням органов дыхания. При этом лидирующие позиции принадлежат пиелонефриту (ПН), составляющему 47-68% в структуре болезней почек. По данным первичного обращения, ПН диагностируется у 5 из 1000 детей. В 7-летнем возрасте 7-9% девочек и 1,6-2% мальчиков имеют как минимум один эпизод инфекции мочевой системы (ИМС), подтвержденный бактериологически. В последние годы наблюдается атипичное клиническое течение заболеваний МВС, преобладание хронических латентных либо манифестных, агрессивных, тяжелых форм заболевания, резистентных к традиционным методам терапии, которые осложнены стойкой артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью, что приводит к инвалидизации пациентов.

## Этиологические факторы ПН у детей

Спектр микроорганизмов, вызывающих ИМС, разнообразен и зависит от возраста, пола, путей распространения и формы течения заболевания. Чаще всего развитие ПН вызывают комменсалы кишечника, то есть микробы, обитающие в кишечнике здоровых лиц: кишечная палочка, протей, энтерококки, клебсиеллы, реже – стафилококки, *P. aeruginosa*. Поэтому ПН иногда называют аутоинфекцией, обусловленной условно-патогенной микрофлорой. Основная роль в этиологической структуре принадлежит кишечной палочке (до 80% случаев). Штаммы *E. coli* обладают сродством к эпителию МВС. Лиганды (нитевидные ворсинки белковой природы), находящиеся на Р-фимбриях бактерий, плотно фиксируют кишечную палочку на слизистую МВС, обеспечивая феномен прилипания и связывание бактерии с гликолипидными рецепторами, расположенными на поверхности уроэпителиальной клетки проксимального тубулярного эпителия и дистальных канальцев. Зарубежные ученые доказали, что Р-фимбрии оказывают влияние на способность *E. coli* вызывать более тяжелые клинические формы ИМС и что штаммы, лишаясь Р-фимбрий,

имеют меньшую возможность колонизации МВС. Вирулентность *E. coli* объясняется также ее способностью вырабатывать альфа-гемолизин, О-антиген (эндоксин) и капсулярные К-антигены. В этиологической структуре ИМС частота *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* составляет до 10%, *S. saprophyticus* – 8% (преимущественно ПН новорожденных и инфекции нижних мочевых путей у старших детей), других патогенов – 2-4%. В последнее время в генезе инфекций мочевых путей у детей большое внимание уделяется роли внутриклеточных возбудителей, а именно *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*. Частота выявления *M. hominis* и *M. genitalium* у детей с ИМС, по данным разных авторов, варьирует от 10 до 50%, *U. urealyticum* – от 11 до 80%. Еще в конце 70-х годов группа датских ученых доказала этиологическую роль *M. hominis* в возникновении ПН. Установлено, что именно этот возбудитель играет основную роль в развитии рецидивирующего течения ИМС, которые часто протекают как микст-инфекции с бактериальной флорой. При получении отрицательного посева мочи на бактериурию нельзя забывать о возможности образования безоболочечных форм возбудителей (L-форм), которые обнаруживаются только при посеве на специальные среды. L-формы – это утратившие оболочку бактерии (полностью – протопласты, частично – сферопласты), которые выживают в гипертонической среде вещества почки. Эти формы бактерий сохраняют патогенные свойства и лекарственную резистентность. С прекращением действия антибактериальных препаратов L-формы подвергаются реверсии и превращаются в бактерии.

## Патогенетические механизмы формирования патологии почек

Характер воспаления при ПН во многом зависит от особенностей иммунного ответа организма. Общеизвестно, что снижение общей и местной иммунологической защиты является пусковым механизмом в развитии ИМС. Развитие микробно-воспалительного процесса в почке происходит в условиях взаимного влияния иммунологической реактивности макроорганизма и микробного фактора на течение патологического процесса, что отражает его генетическую структуру. Одним из современных подходов в предупреждении развития любой патологии является генетическое прогнозирование риска ее формирования. В последнее время все большее подтверждение получает гипотеза К. Japewau об исключительной важности системы врожденного иммунитета в защите от патогенов и в реализации начальных стадий реакций адаптивного иммунитета. Клетки системы врожденного иммунитета распознают

консервативные в эволюционном отношении молекулы, присущие одновременно большому систематическому группам микроорганизмов. В отличие от адаптивной иммунной системы, тонко настраиваемой на каждый проникший в организм антиген, система врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высоко консервативных структурах микроорганизмов. Эти структуры получили название «патоген-ассоциированные молекулярные образы» (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), а соответствующие им рецепторы врожденной иммунной системы – «образраспознающие рецепторы» (pattern-recognition receptors, PRR). Среди распознающих рецепторов системы врожденного иммунитета ключевая роль принадлежит Toll-подобным рецепторам (TLR). Основной их функцией в развитии врожденного иммунного ответа является быстрое распознавание инфекционных патогенов (бактерий, вирусов, грибов) и сигнализация об их несанкционированном проникновении через анатомические барьеры. Таким образом они регулируют активацию врожденного иммунитета и обеспечивают взаимосвязь с приобретенным иммунитетом через антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки). Наиболее известными PAMP являются бактериальный липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликан, маннаны, бактериальная ДНК, двуспиральная РНК и глюканы. Большинство TLR экспрессируются классическими иммунными клетками – фагоцитами (макрофагами, моноцитами, нейтрофилами). Также есть сообщения, указывающие на их присутствие на поверхности тканей (эпителиальных клетках кишечника, эндотелии сосудов, микроглии, кератиноцитах кожи). После взаимодействия TLR с лигандом происходит активация сигнальных путей, в результате которой продуцируются эффекторные молекулы, такие как цитокины, противомикробные пептиды и др. При скоординированном функционировании факторов врожденного иммунитета в большинстве случаев происходит элиминация патогена.

Учитывая важнейшую роль TLR в реализации врожденного иммунного ответа, логично предположить, что дефекты на уровне рецепторов и различных компонентов, участвующих в передаче сигнала, а также факторов, регулирующих их функцию, могут приводить к развитию инфекционных и воспалительных заболеваний. Действительно, существуют публикации, подтверждающие это предположение. Согласно данным этих исследований причины нарушений функции TLR могут быть следующими: мутации в генах TLR, полиморфизм генов, кодирующих TLR, мутации факторов системы передачи сигнала



Т.О. Крючко

с TLR. Полиморфизм генов предполагает, что с одного и того же гена может быть скопировано несколько структурно отличающихся копий одного и того же белка, при этом часть скопированных вариантов или не обладает активностью или может иметь противоположную функцию. В случае TLR полиморфизм может приводить к нарушению распознавания инфекционных агентов и дисбалансу функционирования системы врожденного иммунитета, что проявляется повышением чувствительности к инфекциям и приводит к хроническим воспалительным заболеваниям. Учитывая эти данные, перспективным на сегодняшний день является изучение вариантов TLR-полиморфизма у детей с хроническими воспалительными заболеваниями, в частности с хроническим ПН. Наиболее изученными вариантами TLR-полиморфизма у детей с нефрологической патологией являются TLR2 и TLR4. Так, полиморфизм TLR4 (TLR4-896G) ассоциируется с высоким риском развития ИМС и, как правило, встречается у больных с рецидивирующим течением. Существуют данные, свидетельствующие о снижении экспрессии белка TLR4 у детей с бессимптомной бактериурией. Кроме того, наличие у человека мутантных аллелей генов TLR2 Arg753Gln, TLR4 Asp299Gly достоверно повышает риск заражения урогенитальными инфекциями, такими как хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, гарднереллез, трихомониаз. Данные других исследований демонстрируют влияние полиморфизма генов цитокинов на интенсивность воспалительного процесса и скорость развития фиброза у больных ПН. Торпидное течение нефропатий наследственного характера свойственно, например, пациентам, имеющим HLA-антигены В-18, В-35. Наличие этого маркера в семье, где отмечен случай почечной патологии, указывает на возможность развития заболевания почек у ребенка. Некоторые ученые высказывают мнение об особенностях распределения специфичности антигенов HLA I и II классов при различных формах и вариантах течения ПН у детей, а также роль мутации G308A гена TNF $\alpha$  (генотип A/A) в развитии нефросклероза при обструктивном ПН у детей.

## Лечение

Поскольку PAMP бактерий, вирусов и грибов являются мощными активаторами врожденного иммунного ответа, на их основе возможно создание высокоэффективных иммуностимулирующих препаратов. По направленности лекарственных средств этого ряда могут быть двух типов: агонисты TLR – иммуностимулирующие препараты для

Продолжение на стр. 68.



Т.О. Крючко, В.П. Остапенко, ВГУЗУ «Українська медичинська стоматологічна академія», г. Полтава

А.А. Калинин, Винницька дитяча обласна лікарня, А.В. Катилів, Д.В. Дмитрієв,

# Клинико-генетические аспекты диагностики, лечения и профилактики хронического пиелонефрита у детей

Продолжение. Начало на стр. 67.

лечения различных видов иммунодефицитов и антагонисты TLR — иммуносупрессанты для терапии хронических иммуновоспалительных заболеваний. В настоящее время работы по созданию таких препаратов активно ведутся за рубежом. Некоторые из разработок уже используются в качестве адъювантов, включаемых в состав вакцин для усиления их иммуногенных свойств. Данные о рецепторах и лигандах врожденной иммунной системы, полученные в фундаментальных исследованиях, создали предпосылки для пересмотра и уточнения одного из разделов классификации иммуотропных препаратов.

Основываясь на механизмах распознавания патогенов врожденной иммунной системы, И.Г. Козлов (2005) предложил следующую классификацию иммуотропных препаратов, распознаваемых рецепторами врожденной иммунной системы.

1. Агонисты сигнальных PRR (преимущественная стимуляция продукции провоспалительных цитокинов и неспецифическая активация иммунитета):

- паттерн-содержащие препараты:
  - I поколения — лизаты патогенов;
  - II поколения — паттерны;
  - III поколения — минимальные биологически активные фрагменты PAMP;
- химические агонисты;
- индукторы интерферона.

2. Агонисты эндоцитозных PRR (преимущественная стимуляция антигенспецифического адаптивного иммунного ответа на компоненты препарата) — вакцины I, II и III поколения.

## Заключение

В завершение необходимо отметить, что эффективность оказания нефрологической помощи в мире оценивается по конечному результату — развитию хронической почечной недостаточности. Согласно Европейскому реестру за последние 20 лет распространенность хронического ПН у детей увеличилась в 3 раза и достигает более 60 лиц на 1 млн детского населения. Вызывает тревогу тот факт, что у 75% детей патология почек выявляется случайно или при диспансерных плановых анализах мочи. Учитывая, что прогрессивное течение постепенно приводит к развитию хронической почечной недостаточности, и иногда только на финальном этапе у больного появляются жалобы, на наш взгляд, целесообразно акцентировать внимание на проведении следующих мероприятий:

- ежегодные плановые исследования мочи, так как даже минимальные лабораторные симптомы позволяют назначить полное нефрологическое обследование, верифицировать диагноз и выработать тактику лечения;
- тщательная оценка факторов риска развития микробно-воспалительного процесса в МВС (по Н.А. Коровиной и соавт., 1999);
- при затяжном течении ИМС, отсутствии эффекта от традиционной

терапии, отягощенном семейном анамнезе, подозрении на микст-инфекцию более широко использовать дополнительные методы исследования для выявления:

- урогенитальной инфекции (хламидиоза, микоплазмоза, уреоплазмоза, гарднереллеза, трихомониаза) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), культуральным, цитологическим и серологическим методами;

- грибов (методом посева на среду Сабуро);

- вирусов (методом ПЦР, серологическим и вирусологическим методами);

- микобактерий туберкулеза (посев мочи, методы экспресс-диагностики);

- у больных без бактериурии в активной фазе с целью определения L-форм проводить пересев мочи на специальные среды с использованием фазово-контрастной микроскопии;

- для прогнозирования риска развития и тяжести течения хронического ПН чаще использовать в практике генетический скрининг (особенности HLA-антигенов в семье, полиморфизм TLR2 Arg753Gln, TLR4 Asp299Gly, 896G; мутации G308A гена TNF $\alpha$ );

- у детей с гипоиммунными состояниями — исследование иммунного статуса (уровень секреторного IgA, состояние фагоцитоза);

- использовать серотипирование выделенных урокультур, что позволит отличить рецидивы первоначальной инфекции, присущие хроническому ПН, от реинфицирования другим серотипом E. coli. По мнению ученых, длительная персистенция одного и того же типа возбудителя формируется только при наличии грубых пороков МВС, способствующих тяжелой обструкции (мегауретер, уретероцеле, пузырно-мочеточниковый рефлюкс III-IV ст., поликистоз почек и др.);

- придерживаться этапного наблюдения: поликлиника — стационар — местный санаторий — поликлиника; при этом на всех этапах необходимо выяснение степени активности воспалительного процесса и состояния функции почек;

- при обструктивном ПН наблюдение за детьми следует вести совместно с урологом, чтобы своевременно решить вопрос о необходимости хирургической коррекции.

Хотелось бы отметить, что активное исследование полиморфизма генов регуляторных молекул воспаления приобретает на сегодняшний день особую актуальность. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний, в частности хронического ПН, наряду с достижениями современной геномики позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее протекания, с другой — подбирать специфическую терапию, включая средства иммунокоррекции, для конкретного пациента.

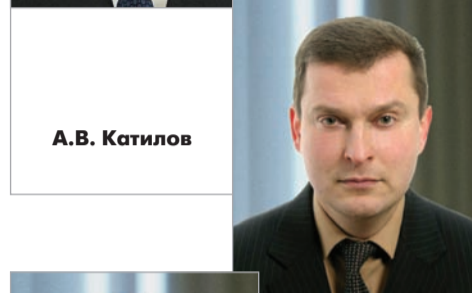
Список литературы находится в редакции.



# Синдром опухоли



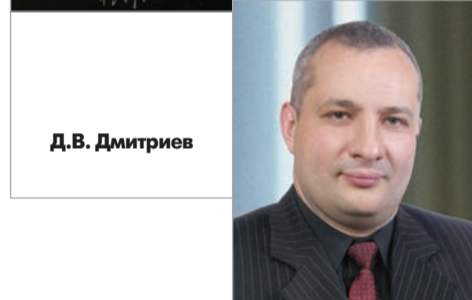
А.А. Калинин



А.В. Катилів



Е.Ю. Дмитриева



Д.В. Дмитриев

Продолжение. Начало в № 1, 2011 г.

На компьютерной томографии злокачественные образования характеризуются инвазией опухоли в соседние органы, наличием зон некрозов, тромбозами крупных сосудов, интенсивным накоплением контраста, увеличением регионарных лимфоузлов, наличием отдаленных метастазов в печень и другие органы (рис. 4).

При значительных размерах опухоли с целью уточнения объема оперативного вмешательства и характера опухоли проводится ангиография, на которой определяется характер неоваскуляризации (рис. 5).

Проблемой, требующей экстренной диагностики и неотложной хирургической тактики, является синдром ООБП, возникший в результате острого воспалительного заболевания брюшной полости или забрюшинного пространства, а также травмы.

Клинически это часто проявляется развитием воспалительного инфильтрата или ограниченного абсцесса, в других случаях пальпируется петля кишечника или инвагинат.

В данной ситуации ведущую роль в диагностике имеет анализ жалоб (боль, рвота, задержка стула, гипертермия и др.), оценка данных анамнеза (длительность заболевания, острое начало, прогрессирующее течение) и клиническое обследование пациента. Общие методы исследования (общий анализ крови и мочи), УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (органопринадлежность, характер и структура ООБП, особенности васкуляризации, наличие свободной жидкости и/или свободного воздуха), обзорная рентгенография

(наличие чаш Клойбера, свободного воздуха и др.) дают возможность верно установить диагноз в 95% случаев. При острых заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства в подавляющем большинстве случаев проводится безотлагательное оперативное вмешательство с ликвидацией причины заболевания, реже — консервативная тактика (аппендикулярный инфильтрат, паранефрит).

При выявлении пальпируемых внутрибрюшных и забрюшинных гематом значительного размера ведущую роль в диагностике имеет анамнез — эпизод травмы с различными механизмами повреждения.

Лабораторные и инструментальные исследования позволяют уточнить диагноз и выбрать правильную тактику терапии. Задачей УЗИ при травме является выявление внутрипаренхиматозных или внеорганных гематом (рис. 6), свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве (как признак нарушения целостности органа), оценка дыхательной подвижности органов, васкуляризации (дефект внутрипаренхиматозной перфузии, отрыв ножки почки).

К более редким причинам синдрома опухоли брюшной полости относят пороки развития (пилоростеноз, гидронефроз и удвоение почки значительных размеров) и паразитарные кисты. Пальпация позволяет выявить ООБП преимущественно у детей раннего возраста, в дальнейшем из-за развития мышц брюшного пресса они становятся недоступны пальпации.

Клиническое течение пороков развития органов брюшной полости сходно с клиникой доброкачественных новообразований до момента проявления декомпенсации.

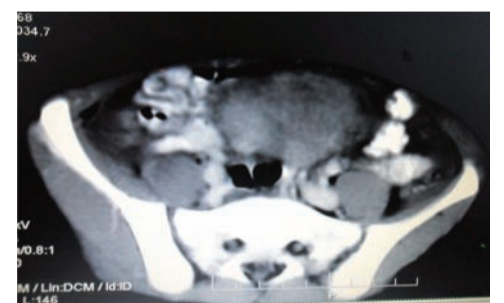


Рис. 4. Опухоль малого таза

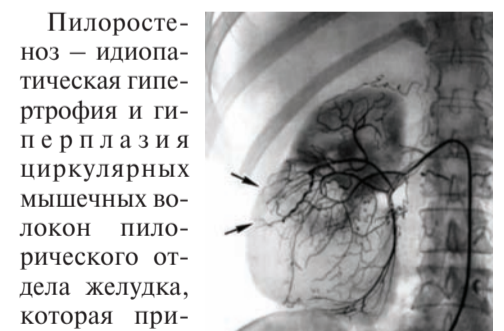


Рис. 5. Опухоль левой почки

Пилоростеноз — идиопатическая гипертрофия и гипертрофия циркулярных мышечных волокон пилорического отдела желудка, которая приводит к нарушению пассажа из желудка в двенадцатиперстную кишку. Клиническая симптоматика нарастает и чаще максимально проявляется уже на 1-2-м месяце жизни. У ребенка прогрессируют срыгивание и рвота застойным желудочным содержимым и створоженным молоком, снижается масса тела. Симптом «песочных часов» — тугоэластичное опухолевидное образование — обычно пальпируется в эпигастральной области или области правого подреберья (в стадии деком-