

ЭНДОТОКСИН В КЛИНИКЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Э. А. Бакирова, Т. П. Макарова, Н. А. Сафина, О. Д. Зинкевич

Кафедра госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ПДО (зав. - проф. В.П. Булатов) Казанского государственного медицинского университета, Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. - канд. мед. наук В.Ю. Терещенко) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем детской нефрологии [1]. Пристальное к ней внимание объясняется высокой распространенностью с неуклонным нарастанием частоты инфекции мочевой системы (ИМС) в детской популяции, склонностью к рецидивирующему течению с развитием необратимых повреждений паренхимы почек и формированием хронической почечной недостаточности [6, 8]. В структуре ИМС у детей пиелонефрит занимает первое место – на его долю приходится 71% всех заболеваний почек [2, 3]. Однако актуальность проблемы пиелонефрита у детей обусловлена не только его высокой распространенностью, но и большой вариабельностью клинической картины заболевания, сложностью диагностики и редким наступлением полного излечения, что диктует необходимость углубления представлений об этиологии и патогенезе хронического пиелонефрита.

Наиболее распространенными этиологическими агентами пиелонефрита являются энтеробактерии – типичные представители кишечной микрофлоры человека [3]. Это обстоятельство и относительно хорошая защищенность почек от непосредственного контакта с внешней средой позволяют оценить пиелонефрит как инфекционно-воспалительное заболевание эндогенной природы. Потенциальные уропатогены, оккупируя экстраренальные биотопы человека, при определенных условиях могут проникнуть в органы мочевой системы и инициировать воспалительный процесс в почках [4].

Приоритетным источником основных возбудителей пиелонефрита (энтеробактерий, энтерококков) является кишечный микробиоценоз. При сравнении копро- и уроштаммов *E. coli*, выделенных от одних и тех же больных пиелонефритом, с высокой частотой обнаруживалась тождественность бактерий по комплексу фенотипических признаков, в частности по антигенной структуре, спектру антибиотикорезистентности и колициночувствительности [7], что подтверждает кишечное происхождение возбудителей ренальной инфекции.

Одним из ведущих механизмов проникновения в почки бактерий и их антигенов (в том числе эндотоксина) является их транслокация из кишечника сначала в мезентеральные лимфоузлы, а затем в кровеносное русло с последующим гематогенным инфицированием почечной ткани [3]. При этом хроническая системная эндотоксинемия служит тем звеном, которое формирует порочный патогенетический круг, вызывая нарушения в различных органах и системах [8].

Цель работы: изучить уровень эндотоксина в сыворотке крови и в суточной моче при различных формах хронического пиелонефрита у детей.

Обследовано 116 детей с различными формами вторичного хронического пиелонефрита: из них у 36 (31,0%) был вторичный обструктивный пиелонефрит (ВОПН), у 34 (29,3%) – вторичный дизметаболический пиелонефрит (ВДПН), у 46 (39,7%) – вторичный дизметаболический обструктивный пиелонефрит (ВДОПН). В группу сравнения вошли 30 детей, ко-

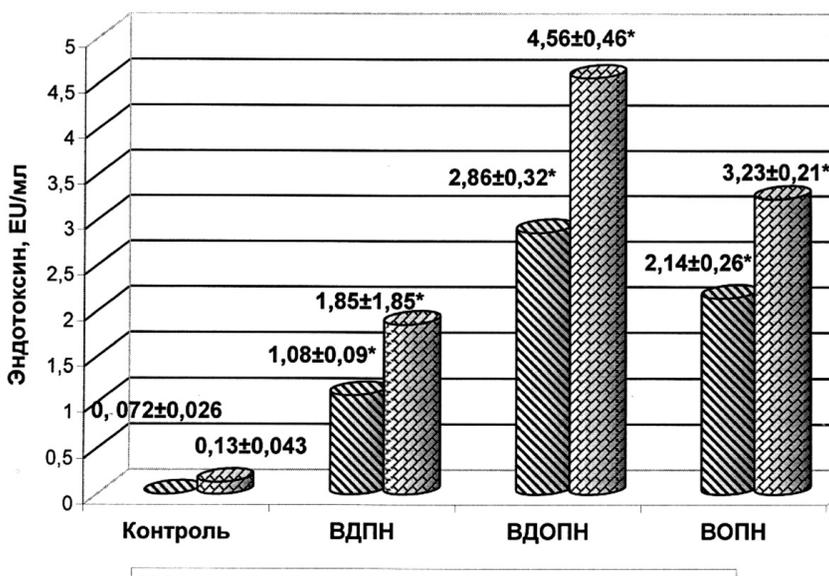


Рис. 1. Концентрация эндотоксина в сыворотке и моче у больных с различными формами хронического пиелонефрита в активной фазе заболевания.

торые по совокупности клиничко-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований не имели патологию органов мочевой системы.

Нами проанализированы результаты, перинатального, биологического, социального анамнеза ребенка с акцентом на наличие в семье и у родственников пробандов почечной и обменной патологии, анамнез заболевания с уточнением длительности, частоты рецидивов, выраженности экстраренальных и ренальных проявлений. Изучены соматический статус с выявлением дизурического, болевого, гипогипертензионного синдрома и синдрома интоксикации. Состояние органов мочевой системы уточняли по УЗИ почек и мочевого пузыря, экскреторной урографии, микционной цистоуретерографии, урофлоуметрии, при необходимости проводили цистоскопию и ангиографию сосудов почек. Сопутствующую патологию со стороны желудочно-кишечного тракта, помимо жалоб, анамнеза, наследственной предрасположенности, объективного осмотра, оценивали по УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы, у части детей – путём эзофагогастродуоденоскопии.

Все больные были обследованы на содержание эндотоксина в сыворотке крови и моче ЛАЛ-тестом (Sigma, USA) до и после лечения [5, 6]. Наряду со стандартной терапией хронического пиелонефрита у детей использовались энтеросорбент «Лактофильтрум» и пробиотик «Бификол», нормализующий микробиоценоз кишечника, с формированием защитной биоплёнки на слизистой кишечника. Детям с 4 до 12 лет лактофильтрум назначали по 1 таблетке 3 раза в день, старше 12 лет – по 2 таблетки с такой же частотой. Для нормализации микробиоценоза кишечника предписывали пробиотический препарат «Бификол» в дозировках в соответствии с инструкцией. Комплексную терапию проводили в течение 14 дней, затем пациентов вновь обследовали клиническими и лабораторными методами. Всего на комплексной терапии находились 30 пациентов с хроническим пиелонефритом вне зависимости от его форм. Пациентов отбирали методом слепой выборки.

Анализ результатов изучения уровня эндотоксина в сыворотке крови и суточной моче у всех обследованных (рис.1) выявил в активной фазе пиелонефрита повышенную его концентрацию в сыворотке крови ($2,12 \pm 0,072$ EU/мл; $p < 0,0001$)

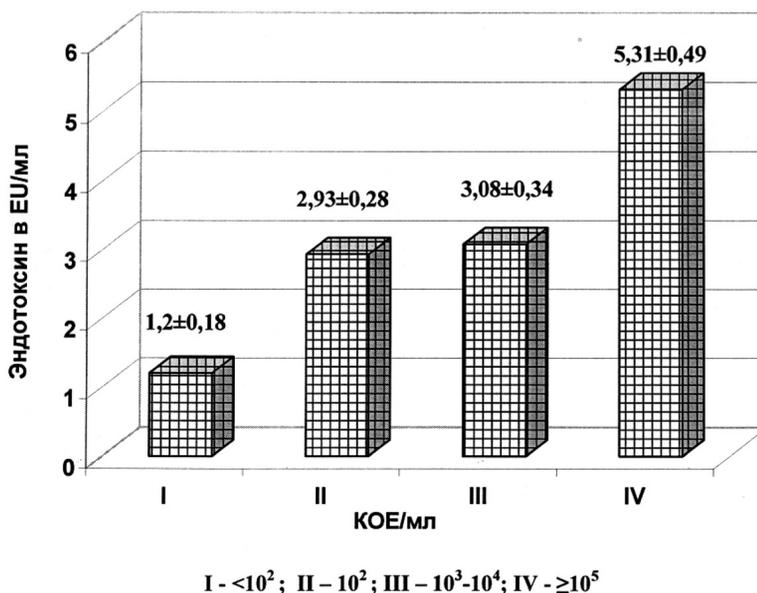


Рис. 2. Концентрация эндотоксина в моче в зависимости от выраженности бактериурии.

по сравнению с таковой в группе контроля ($0,072 \pm 0,011$), сопровождающуюся также повышенной его экскрецией ($3,35 \pm 0,204$ EU/мл; $p < 0,0001$) по сравнению с контролем ($0,13 \pm 0,01$ EU/мл). Индивидуальные показатели уровня эндотоксина в системном кровотоке колебались от 0,8 до 7,2 EU/мл, в моче – от 1,1 до 10,8 EU/мл.

При сравнении изучаемых показателей в зависимости от форм пиелонефрита наиболее высокая концентрация эндотоксина в сыворотке крови и моче обнаруживалась при ВДОПН ($2,86 \pm 0,32$ и $4,56 \pm 0,46$ EU/мл), которая достоверно отличалась как от контроля ($0,072 \pm 0,026$ и $0,13 \pm 0,043$ EU/мл; $p < 0,001$), так и от данных у детей с ВДПН ($1,08 \pm 0,09$ и $1,85 \pm 0,14$ EU/мл; $p < 0,05$). При ВОПН содержание эндотоксина также было выше, чем в группе сравнения ($2,14 \pm 0,26$ и $3,23 \pm 0,21$ EU/мл; $p < 0,001$), но различий по сравнению группой ВДОПН не установлено ($p > 0,05$). Более того, имелась тесная положительная корреляция между уровнем эндотоксина в сыворотке и моче ($r = 0,82$, $p < 0,01$). Поскольку в моче концентрация эндотоксина была выше, чем в сыворотке крови, мы предположили, что это связано с персистенцией грамотрицательных мик-

роорганизмов в органах мочевой системы и сравнили этот показатель с выраженностью бактериурии у этих детей (рис.2). Оказалось, что чем значительнее обсеменённость мочи, тем выше концентрация эндотоксина. При бактериурии менее чем 10^2 КОЕ/мл уровень эндотоксина составлял в среднем $1,20 \pm 0,18$ EU/мл мочи с колебаниями от 0,02 до 2,91 EU/мл, при 10^2 КОЕ/мл min и max – 0,89 и 4,52 EU/мл, 10^3-10^4 КОЕ/мл – $3,08 \pm 0,34$ EU/мл с колебаниями от 1,39 до 4,83 EU/мл. Наиболее высокие показатели концентрации эндотоксина в суточной моче были обнаружены у пациентов с бактериурией, превышавшей 10^5 КОЕ/мл, в среднем $5,31 \pm 0,49$ EU/мл с размахом от 3,12 до 7,45 EU/мл.

Таким образом, при всех формах хронического пиелонефрита у детей имеются системная эндотоксинемия и повышенный уровень эндотоксина в суточной моче. Наблюдается прямая корреляция между концентрацией эндотоксина в сыворотке крови и суточной моче, а также между его концентрацией в моче и выраженностью бактериурии.

Нами проводилось сравнительное изучение влияния терапии на уровень эндотоксина в системном кровотоке и

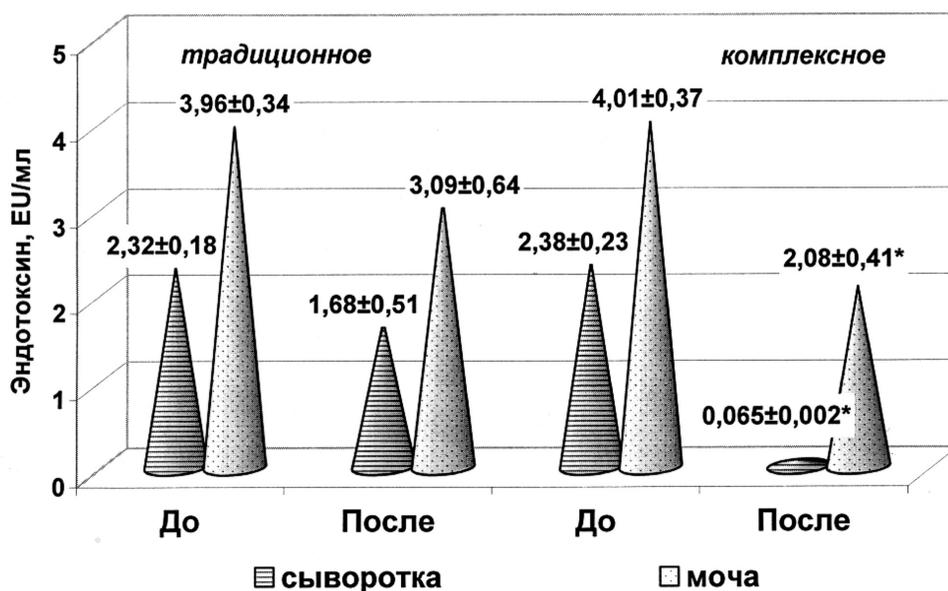


Рис. 3. Влияние терапии на содержание эндотоксина в сыворотке и моче у больных хроническим пиелонефритом

в суточной моче в двух группах детей. Первая группа получала стандартную терапию, применяемую при лечении пиелонефрита, вторая - наряду с антибактериальной терапией получала энтеросорбент «Лактофильтрум» и пробиотик «Бификол». Как показали результаты наших исследований, комплексная терапия с включением энтеросорбента и пробиотика способствовала более быстрому снижению уровня эндотоксина в сыворотке крови и моче (рис.3). При стандартной терапии на 10-14-й день уровень эндотоксина в сыворотке снизился с $2,32 \pm 0,18$ до $1,68 \pm 0,51$ ЕУ/мл ($p=0,0157$), а в моче - с $3,96 \pm 0,34$ до $3,09 \pm 0,64$ ЕУ/мл ($p=0,122$), однако данные показатели не достигли показателей контроля у 43,0% детей. При комплексной терапии на 10-14-й день уровень эндотоксина в сыворотке крови снизился с $2,38 \pm 0,21$ до $0,065 \pm 0,0076$ ЕУ/мл ($p=0,00001$), а в суточной моче - с $4,01 \pm 0,37$ до $2,08 \pm 0,41$ ЕУ/мл ($p=0,0012$), что практически не отличалось от контроля. Данные показатели превышали норму только у 20% детей.

Комплексная терапия с включением энтеросорбентов и пробиотиков способствовала и более быстрому купированию клинических проявлений пиелонефрита

(через $8,7 \pm 1,2$ дня) и мочевого синдрома ($10,2 \pm 1,5$), в отличие от детей, леченных только антибактериальными средствами ($10,9 \pm 1,2$ и $12,5 \pm 2,4$).

Полученные результаты обосновывают предложенную нами схему лечения детей с хроническим пиелонефритом. Определение уровня эндотоксина в моче в сравнении с эндотоксином в сыворотке крови может служить объективным лабораторным критерием для диагностики, прогнозирования и оценки качества лечения детей данного контингента. По всей видимости, требуется дальнейшее развитие подобных расширенных схем лечения с включением не только пробиотиков и энтеросорбентов, но и желчегонных средств, ферментных препаратов, средств, влияющих на проницаемость мембран для предотвращения избыточной транслокации эндотоксина и других биологически активных антигенов кишечной микрофлоры, а также самих условно патогенных бактерий в системный кровоток с целью предупреждения рецидивов заболевания и достижения длительной ремиссии.

В целом использование патогенетически обоснованных схем терапии хронического пиелонефрита приводит к более выраженному клиническому эффекту и может быть

рекомендовано к внедрению в практику.

ВЫВОДЫ

1. В сыворотке крови детей больных хроническим пиелонефритом в активной стадии выявлен повышенный уровень эндотоксина грамотрицательной микрофлоры. Наиболее высокая концентрация эндотоксина в сыворотке крови обнаружена при вторичных обструктивных формах пиелонефрита.

2. У детей с хроническим пиелонефритом в активной стадии заболевания концентрация эндотоксина в моче более чем десятикратно превышает эти показатели в контрольной группе, максимально реализуясь у больных с вторичным обструктивным дизметаболическом пиелонефритом.

3. На фоне традиционной терапии отмечается снижение уровня эндотоксина в сыворотке крови, однако полной нормализации данного показателя не происходит. Применение комплексной терапии с включением энтеросорбента и пробиотика способствует более быстрой нормализации уровня эндотоксина в сыворотке крови и в моче и купированию клинических проявлений пиелонефрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В., Таболин В.А. // Педиатрия. - 2002. - № 3. - С.4-9.
2. Воронцова Е.С. Материалы VI конгресса педиатров-нефрологов. М., 2007. - С. 55-56.
3. Вялова А.А., Бухарин О.В., Гриценко В.А. и др. // Нефрол. и диализ. - 2001. - № 4. - С.463-469.
4. Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вялова А.А. // Росс. вестн. перинатол. педиат. - 1999. - № 6. - С.34-40.
5. Зинкевич О.Д., Аниховская И.А., Сафина Н.А. и др. Способ определения активности эндотоксина (патент РФ №2169367).
6. Игнатова М.С. // Материалы III Российского конгресса педиатров-нефрологов России. - СПб, 2003. - С. 6-13.
7. Сенцова Т.Б., Яцык П.К., Ахмедов Ю.М. и др. // Педиатрия. - 1994. - № 2. - С. 39-43.
8. Jonson J., Berg R.D. Medical aspects of microbial ecology. - 1993/1994. - № 7/8. - P.53-69.

ENDOTOXIN IN THE CLINICAL PRESENTATION AND PATHOGENESIS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN

E.A. Bakirova, T.P. Makarova, N.A. Safina, O.D. Zinkevich

Summary

Endotoxin level in serum and urine was studied in 116 children with different forms of secondary chronic pyelonephritis. Standard treatment scheme were supplemented by enterosorbent "Lactofiltrum" and probiotic "Biphicol", which lead to faster normalization of endotoxin level in serum and urine and reduction of clinical manifestation of pyelonephritis.