

Факторы риска развития повреждений почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей

С.Н.Зоркин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва



Лекция посвящена патогенезу развития склерозирующих процессов в почках при рефлюксной нефропатии у детей. Представлены факторы, влияющие на интенсивность склерозирования почечной ткани, среди которых наиболее важными являются: возраст ребенка, степень выраженности пузырно-мочеточникового рефлюкса, особенности строения возбудителя микробного воспаления в почках (наличие или отсутствие Р-фимбрий у бактерий), а также индивидуальные особенности иммунореактивности больного, связанные с наличием эритроцитарных антигенов системы PNM.



Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, патогенность, лечение, дети

Risk factors of development of renal lesions in children with vesicoureteral reflux

S.N.Zorkin

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The lecture is dedicated to pathogenesis of development of sclerosing processes in the kidneys in children with reflux nephropathy; the author discusses the factors influencing the intensity of sclerosing of renal tissue, of which the most important ones are as follows: child's age, degree of vesicoureteral reflux manifestation, peculiarities of the structure of the pathogen of microbial inflammation in the kidneys (the presence or absence of R-fimbriae in the bacteria), as well as individual peculiarities of the patient's immunoreactivity, which are related to the presence of erythrocytic antigens of the PNM system.



Key words: vesicoureteral reflux, pathogenicity, treatment, children

Изучению проблемы пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) в последние десятилетия уделялось пристальное внимание ввиду широкой распространенности данной патологии, ее влияния на функцию выделительной системы и появления новых диагностических (ультразвуковая диагностика, эндоскопия) и терапевтических возможностей в урологии. Итогом этой работы стали следующие результаты: в общих чертах выяснены причины ПМР; прослежена его эволюция, начиная с раннего детского возраста; появилась возможность выявлять с помощью ультразвукового исследования аномалии развития почек уже на стадии внутриутробного развития; описана морфологическая картина склерозирования почек; разработаны хирургические, эндоскопические и консервативные методы лечения данного заболевания; определена взаимосвязь между длительностью течения рефлюкса и процессами рубцевания в мочевыделительной системе [1–3]. Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, проблема развития и прогрессирования рубцовых поражений почек остается одним из центральных мест в изучении пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Для корреспонденции:

Зоркин Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель отделения урологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 117296, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (095) 134-1557

Статья поступила 07.05.2000 г., принята к печати 12.03.2002 г.

Хроническая почечная недостаточность, как конечная стадия нефросклероза, развивающегося в результате ретроградного заброса мочи, приводит к инвалидизации и зачастую к гибели больных еще в молодом возрасте. Известно, что выполненная с положительным результатом антирефлюксная операция не всегда гарантирует прекращение прогрессирования нефросклероза, особенно если склеротические изменения в почечной паренхиме уже существуют [4, 5].

Один из механизмов развития поражений почечной паренхимы при ПМР в настоящее время убедительно доказан рядом исследователей [6–8]. Установлен один из основных факторов, способствующих развитию нефросклероза – внутрипочечный рефлюкс, называемый также пиелотубулярным обратным током мочи. Его возникновение зависит от величины внутрилоханочного давления, что позволило прийти к заключению о том, что степень рефлюкса является важным фактором, способствующим гибели почек. Исследования зависимости частоты развития нефросклероза от степени ПМР, проведенные в нашей клинике, показали, что при рефлюксе IV–V степени в 100% случаев отмечаются структурно-функциональные изменения почек, при рефлюксе III степени – в 70% и при I–II степени – в 24,4% случаев.

Возникновение биполярного склероза объясняется анатомическими особенностями сосочков. Комплексные или составные сосочки находятся в области полюсов почек. Они имеют множественные каналы в центральной вогнутой час-

ти сосочка, по которым возможен как физиологический, так и обратный ток мочи. Эти каналы, также известные как протоки Беллини, широко раскрыты в центральной части сложного сосочка. Напротив, простые сосочки, локализующиеся вдоль центральной части лоханки, благодаря конической форме и щелевидным протокам Беллини, являются барьером для ретроградного тока мочи. Указанную анатомическую особенность сосочков можно считать одним из основных факторов риска развития нефросклероза. Причем эта особенность характерна для детей младшего возраста, поэтому, чем младше ребенок, тем более выражены рубцовые изменения почек. Высказывается предположение, что склерозирующий пиелонефрит может быть результатом рефлюкса, возникшего еще внутриутробно [9, 10]. Таким образом, возраст ребенка также необходимо отнести к факторам риска развития почечных поражений при ПМР. В наших исследованиях показано, что у детей до 3-летнего возраста явления нефросклероза отмечались в 94,6% случаев, у больных 4–7 лет – в 75%, а 8–15 лет – в 52,9% случаев.

Вторым, наиболее сложным, вопросом в патогенезе почечных поражений при ПМР является роль инфекции. Работы D.Edwards, С.Н.Hodson и других, посвященные вопросу склерозирования почек, усилили интерес к инфекции, связанной с рефлюксом, как к основной причине развития нефросклероза [11, 12].

Успехи микробиологии и иммунологии позволили расширить спектр исследований в клинической практике, на основании которых традиционные представления о макро- и микроорганизме как составных патологического процесса претерпели значительные изменения. Стало очевидным, что исход инфицирования предопределен на начальном этапе наличием или отсутствием у возбудителя адгезивной активности. Синтез ферментов агрессии наряду с органотропностью определяет тот необходимый «набор» факторов патогенности, без которых возбудитель не может преодолеть защитные силы организма (фагоцитоз, комплементарный бактериолиз, система специфических и неспецифических антител и др.). Проведенные микробиологические и иммунологические исследования показали, что реактивность организма больного ребенка и вирулентность микроорганизмов, вызывающих пиелонефрит, оказываются решающими в процессе склерозирования почечной паренхимы и могут рассматриваться как новые факторы риска.

Изучение биологических свойств возбудителей инфекционно-воспалительного процесса (в основном это – представители семейства *Enterobacteriaceae*, а точнее – в 60–80% случаев *E.coli* [13]) позволило выявить факторы патогенности и агрессии. К таким факторам относится наличие у бактерий *E.coli* маннозрезистентных Р-фимбрий и маннозочувствительных адгезинов [14].

Результаты наших исследований показывают, что у больных с ПМР в сочетании с пиелонефритом, вызванным возбудителями, обладающими Р-фимбриями, в 84,9% случаев отмечаются склеротические изменения почечной паренхимы, при отсутствии у бактерий фимбрий – в 44,6%. Присутствие Р-фимбрий на поверхности позволяет *E.coli* легче связываться с гликолипидами уроэпителиальных рецепторов и определяет, таким образом, длительность течения и агрессивность мочевого инфицирования. По нашим данным, при непрерыв-

но-рецидивирующем течении инфекционно-воспалительного процесса у детей с ПМР при наличии факторов патогенности и агрессии возбудителя признаки рубцевания почечной паренхимы, отставание почки в росте и снижение ее функции определяются спустя 1 год в 35,9% случаев, спустя 3 года – в 91,6% и при длительности заболевания пяти и более лет – в 97,2% случаев. Замедление роста почки, по-видимому, зависит от длительности воспалительного процесса в почечной ткани, при этом паренхиматозная агрессия, возможно, уменьшает скорость деления клеток и вызывает феномен апоптоза благодаря действию эндотоксинов, продуцируемых *E.coli*. Таким образом, длительность заболевания также является фактором риска развития нефросклероза при ПМР у детей.

Выше уже отмечалось, что развитие инфекционного процесса в ткани почек (и как следствие – в ее рубцевании) определяют не только биологические свойства возбудителя, но и особенности реактивности организма больного. Нами было экспериментально показано, что на эритроцитах крови человека имеются антигены, идентичные по своей структуре Р-антигенам уроэпителия. При пиелонефрите происходит взаимодействие Р-фимбрий бактерий с Р-антигенсодержащими рецепторами клеток. Такое положение позволило нам остановиться в своих исследованиях на использовании системы РМН-антигенов эритроцитов крови человека при изучении частоты встречаемости и факторов риска развития структурно-функциональных изменений почек у детей с ПМР. Определение антигенов в сыворотке крови позволяет охарактеризовать генетическую предрасположенность иммунологической реактивности больного и рассматривать их наличие как фактор индивидуальности иммунных механизмов в каждом конкретном случае, или как фактор риска развития нефросклероза. Изучение частоты встречаемости структурно-функциональных изменений почек при ПМР, проведенное в нашей клинике, показало, что наибольший процент почечных поражений (98,9%) встречается при обнаружении у детей сочетания М- и N-антигенов в эритроцитах. Наличие только М-антигена отмечается у 90,8% детей с явлениями нефросклероза, только N-антигена – у 41,9%, а только Р-антигена – у 29,4% детей.

Интересные данные были получены нами при изучении сочетания факторов патогенности и агрессии микроорганизмов и факторов индивидуальной генетической предрасположенности больных. В 73,5% случаев вторичного сморщивания почки при ПМР обнаружено сочетание эритроцитарного Р-антигена у больного и Р-фимбрий у бактерий, выделенных из мочи. При сочетании факторов вирулентности и патогенности микроорганизмов с М- и N-антигенами эритроцитов наибольший процент почечных поражений (58,2%) встречался при сочетании М- и N-антигенов с Р-фимбриями бактерий.

Таким образом, факторами риска развития рубцовых изменений в почках можно считать следующие:

- внутрипочечный рефлюкс, зависящий от степени заброса мочи и строения сосочков;
- возраст больного менее 3 лет, когда вероятность развития рефлюкс-нефропатии выше;
- факторы патогенности и вирулентности микробного возбудителя, обуславливающие длительность и активность воспалительного процесса;

- индивидуальность иммунных механизмов каждого больного.

Исследования, проведенные нами и другими авторами, позволили пересмотреть существующий подход к тактике лечения больных ПМР и конкретизировать его в каждом конкретном случае. По-видимому, целесообразно выделить, наряду с уже известными показаниями к оперативному лечению ПМР, группу детей с неотложными показаниями к хирургической коррекции этого заболевания, а именно тех, у которых антигенный полиморфизм представлен сочетанием MN-антигенов эритроцитов больного и выраженной вирулентности возбудителя с наличием Р-фимбрий, независимо от степени ретроградного заброса мочи. Эта группа детей, даже при длительной клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита, требует многолетнего наблюдения. Поиск более совершенных, по сравнению с имеющимися, методов предупреждения и лечения рефлюксной нефропатии остается важной проблемой педиатрии.

Литература

- Bernstein J., Arant B.S. Morphological characteristics of segmental renal scarring in vesicoureteral reflux. J Urol 1992; 148(2): 1712.
- Cotran R.S. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. Kidney Int 1982; 21: 528-543.
- Smellie J.M., Edwards D., Hunter N. et al. Vesicoureteral reflux and renal scarring. Kidney Int 1975; 8: 65.
- Bailey P.R. Reflux nephropathy. Ed. C.H. Hodson, P. Kincaid-Smith. New York: Masson 1979.
- Рефлюкс-нефропатия до и в отдаленные сроки после оперативной коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. А.Л.Ческис, Э.С.Севергина, Л.П.Леонова, М.С.Остапко, Г.Г.Лаповок. Педиатрия 1994; 6: 39-43.
- Smellie J.M., Prescod N.P., Shaw P.J. et al. Childhood reflux and urinary infection: A follow-up of 10-41 years in 226 adults. Pediatr Nephrol 1998; 12: 727-736.
- Ransley P.G., Risdon R.A., Godley M.L. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: An experimental study in the pig minipig. Contrib Nephrol 1984; 39: 320-343.
- Winberg J. Clinical aspects of urinary tract infection. Pediatr. Nephrology, 2-d. Eds. M.A.Holliday, T.M. Barratt, R.L.Vernier. Baltimore: Williams and Wilkins 1987; 626-646.
- Anderson N.G., Abbott G.D., Mogridge N. et al. Vesicoureteral reflux in the newborn: Relationship to fetal renal pelvic diameter. Pediatr Nephrol 1997; 11: 610-616.
- Walsh G., Dubbins P.A. Antenatal renal pelvis dilation: A predictor of vesicoureteral reflux? Amer J Radiol 1996; 167: 897-900.
- Edwards D., Normand I.C.S., Prescod N. et al. Disappearance of vesicoureteral reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. British Medical J 1977; 2: 285-288.
- Hodson C.H., Maling T.M.G., McManamon P.H. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). British J Radiol 1975; 48: 1-25.
- Zelicovic I., Ademan R.D., Nanearrovo P.A. Urinary tract infections in children: an update. West J Med 1992; 157: 554-561.
- Jacobson D., Stephan H. P-fimbriated Escherichia Coli in adults with acute pyelonephritis. J Infect Disease 1985; 152 (2): 426-427.



Мамекс ПЛЮС

**Ценный продукт для
бесценных малышей**



Содержит нуклеотиды и олигосахариды, обеспечивает мягкое пищеварение и предотвращает запоры



Нуклеотиды обладают бифидогенными свойствами, стимулируют регенерацию слизистой кишечника, повышают иммунитет



Олигосахариды, обладают пребиотическими свойствами, стимулируют перистальтику кишечника, профилактирует дисбиоз кишечника

INTERNATIONAL NUTRITION CO

Телефон горячей линии: (095) 903-9050 www.nti.ru

Товар сертифицирован