

КИШЕЧНЫЙ ДИСБИОЗ - ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ОСНОВА СИНДРОМА БАКТЕРИУРИИ

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, О.К. Поздеев, Е.С. Герасимова

Кафедра детских инфекций (зав. — проф. В.А. Анохин) Казанского государственного университета, кафедры микробиологии (зав. — проф. О.К. Поздеев) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования и Казанского государственного университета, городская инфекционная клиническая больница № 1 (главрач — В.А. Саматов), г. Казань

Среди заболеваний детей одно из ведущих мест занимают инфекционные поражения мочевыводящей системы [41]. По результатам современных проспективных исследований их регистрируют примерно у 5% девочек и у 1—2% мальчиков [40, 41]. Причины развития этих заболеваний различны и до настоящего времени широко обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе. По мнению большинства исследователей, имеющийся фактический материал позволяет с достаточной уверенностью судить об эндогенной природе бактериурии [7]. Предположительно первичным биотопом большинства возбудителей служит кишечник [6, 9]. Наиболее часто ими являются представители семейства *Enterobacteriaceae*: *E. coli*, выделяемая из мочи в 80% случаев, *Proteus mirabilis* — у 14—16% детей, *Klebsiella pneumoniae* — у 12—15% [34, 39]. Реже в моче обнаруживают представителей грамположительной флоры (в среднем у 8—13% детей) [4, 38]. Крайне редко причиной поражений мочевыводящих путей выступают *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [28]. Классическими этиологическими факторами уретритов по-прежнему являются традиционные возбудители инфекций, передающихся половым путем, — *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* [31, 32].

В настоящее время спектр возбудителей развития поражений мочевой системы у новорожденных отличается снижением доли *E. coli* (43,7%) при увеличении частоты выделения изолятов *Klebsiella pneumoniae* (36,4%). Именно в этой возрастной группе детей транзитную бактериурию выявляют наиболее часто (в 44,1 % случаев) [33]. У мальчиков от рождения до пубертатного возраста заболевания чаще всего вызывают виды *Proteus*, у молодых женщин — сапрофитический стафилококк [3, 41], у пожилых лиц — *E. faecalis* и виды *Proteus* [30].

Большинство авторов признают вероятность наличия нескольких путей инфицирования мочевыводящих путей (ИМВП). Чаще всего бактерии проникают в мочевую систему восходящим путем из перинуретральной и уретральной областей, контаминированных кишечной флорой [22, 37]. Подобный путь инфицирования реализуется преимущественно у детей с анатомической или функциональной патологией, препятствующей нарушению оттока мочи. Лимфогематогенный путь инфицирования мочевой системы — явление редкое, развивающееся при системных инфекционных процессах, протекающих с бактериемией [3]. При этом с максимальной частотой выделяют грамположительные бактерии и грибы [6, 13]. Предполагается, что у новорожденных доминирует гематогенный путь диссеминации бактерий в мочевыводящие пути [41].

По мнению ряда авторов, в некоторых случаях бактериурия является следствием транслокации микроорганизмов в мочевую систему из нестерильных зон брюшной полости. Этот процесс,

как показывают результаты исследований, прямо коррелирует с частотой выделения микроорганизмов из мочи [7, 17].

Как известно, исход ИМВП варьирует от транзитной бактериурии до тяжелых манифестных форм и предопределен взаимодействием вирулентных, в данном случае уропатогенных, свойств возбудителя и восприимчивостью макроорганизма. Наиболее изучены вирулентные свойства уропатогенных штаммов *E. coli*. Этап колонизации кишечной палочкой мочевыводящих путей обусловлен, в первую очередь, наличием белков-адгезинов [11]. Последние находятся на поверхности бактериальных клеток и представлены маннозрезистентными (МРГА) и маннозочувствительными гемагглютинидами (МЧГА). МЧГА обуславливают обратимую адгезию *E. coli* к слизистому слою мочевыводящих путей, и при отсутствии других факторов агрессии бактериальная клетка элиминируется вместе с отторгающейся слизью. Одинаковая частота выявления МЧГА у культур *E. coli*, выделенных из мочи детей как с клинически манифестной формой ИМВП, так и с асимптомной бактериурией (АБУ) свидетельствует о невысокой его диагностической значимости: при АБУ — 88,2%, при циститах — 93,7%, при пиелонефритах — 93,7% [8]. МРГА определяют длительную фиксацию бактерий к специфическим рецепторам уроэпителия [16, 18]. Одним из основных МР-адгезинов являются Р-фимбрии [11]. Их обнаруживают на поверхности почти 100% штаммов *E. coli*, выделенных у детей с пиелонефритами, тогда как при циститах — в 37 % случаев, при АБУ — в 6%, а из фекалий здоровых детей — лишь в 6,5% [8, 25, 26]. Имеются данные о том, что введение анти-Р-фимбриальных антител перед заражением подопытных животных предотвращало развитие у них пиелонефрита [3].

Известно, что рецепторы уроэпителия идентичны гликофосфолипидам Р-антигенов эритроцитов человека. При этом количество Р-антигенов на эритроцитах коррелирует с плотностью распределения специфических рецепторов на уроэпителии и клетках почечных канальцев, что может объяснить различную восприимчивость людей к инфекции мочевой системы [34]. Ранее предполагалось, что отсутствие сочетания данных факторов свидетельствует в пользу транзитного характера бактериурии. В настоящее время установлено, что отсутствие Р-антигенов эритроцитов не исключает полностью наличие рецепторов на клетках уроэпителия. В этом случае снижается лишь количество участков, обладающих рецепторными свойствами [14].

В патогенезе необструктивного пиелонефрита важную роль играет липид-А, входящий в состав мукополисахарида мембраны бактериальной клетки, модулирующий через систему простагландинов активность гладкой мускулатуры мочеточников, вызывая «физиологическую» обструкцию и развитие рефлюксов [3]. Штаммы кишечной па-

лочки, несущие Р-фимбри, с помощью паралитического эффекта липида А на перистальтику мочеточников колонизируют почечную паренхиму с последующим развитием воспаления.

Определенные капсульные (К-)антигены *E. coli* препятствуют опсонизации бактерий и их дальнейшему поглощению фагоцитами [13]. Кроме того, к маркерам уропатогенности относят бактериальные фосфатазы, ДНКазы, гемолизин, аэробактин и др. [5, 21]. Высокую антибиотикорезистентность как один из дополнительных факторов, играющих немаловажную роль в развитии ИМВП, в действительности чаще регистрируют у бактерий, выделенных у детей с клинически выраженными формами (соответственно 80% против 19% с АБУ) [4, 28].

Известную роль в развитии ИМВП играют так называемые факторы персистенции микроорганизмов: антилизоцимная (АЛА), антиинтерфероновая (АИА) и антикомплемментарная активность (АКА) [6]. По данным ряда авторов [4, 7, 10], у детей с активной стадией пиелонефрита 18—72% выделенных изолятов проявляли АЛА, АИА и АКА. Кроме того, средние уровни выраженности данных признаков в 2,6—7,5 раза превышали таковые в соответствующих группах [4]. В данном контексте интересно отметить, что при изучении штаммов *E. coli*, выделенных из воды открытых водоемов АЛА проявляли 92% изолятов, из водопроводной воды — 50 %, однако выраженность исследуемого признака была минимальной [10].

Помимо уропатогенных свойств у бактерий, вызывающих ИМВП, имеют место следующие нарушения защитных свойств макроорганизма или изменения “местных” факторов:

1. *Анатомические нарушения строения, ведущие к расстройству уродинамики.* Поликистоз, удвоение почек, пиелоктазия вызывают инфицирование мочевого тракта, но не влияют на уровень его поражения. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и сосудистые компрессии лоханочно-мочеточникового сегмента ведут к развитию пиелонефрита [36]. В то же время наличие подковообразной почки не является фактором риска развития ИМВП [8].

2. *Функциональные нарушения, препятствующие регулярному оттоку мочи:* патология нервной системы (нейрогенный мочевой пузырь, травмы позвоночника), сдавление мочевыводящих путей извне (большое количество каловых масс в прямой кишке при запорах) [8, 13, 19, 20].

3. *Функциональная активность рецепторов уроэпителиальных клеток, их количество и плотность распределения.* Показано, что предварительная обработка бактерий аналогами рецепторов (глоботетраозилцерамид) снижает способность последних к адгезии и тем самым предотвращает развитие воспалительных изменений [41].

4. *Антигены системы АВ0 и HLA.* Поражения чаще встречаются у лиц с В и АВ группами крови [12]. Определена связь между особенностями перераспределения антигенов гистосовместимости в А и В локусах HLA и риском развития пиелонефрита. У детей с антигенами В5, В7, В8, В14 вероятность развития инфекционно-воспалительного поражения чашечно-лоханочной системы в 2,2—4,8 раза выше, чем у лиц, не имеющих в фенотипе этих антигенов [12].

5. *Физические и биохимические свойства мочи* (низкий уровень рН, повышение содержания мочевины, глюкозы, осмолярности) можно рассматривать как факторы, активирующие рост микроорганизмов [12, 16, 24].

6. *Снижение концентрации секреторного IgA в слизисто-подслизистом слое мочевыводящих путей.* При обследовании детей с хроническим цисти-

том, сочетавшимся с хроническим обструктивным пиелонефритом, выявлено отсутствие или значительное уменьшение содержания SIgA_1 , SIgA_2 [14]. Снижение риска ИМВП у детей, находящихся на грудном вскармливании, достигается за счет высокой концентрации секреторного IgA [41].

7. *Отсутствие секреции слизистой мочевыводящих путей фукозилтрансферазы, фермента, блокирующего бактериальную адгезию* [13].

8. *Инвазивные инструментальные манипуляции* [2, 4, 27, 34]. Установлено, что у 90% детей с длительной катетеризацией мочевого пузыря происходит инфицирование мочи [29, 34].

При учете факторов, оказывающих влияние на развитие ИМВП, обращать внимание следует также на акушерско-гинекологический анамнез матерей. Так, АБУ достоверно чаще встречаются у детей, рожденных путем кесарева сечения, а неблагополучное течение беременности, являющееся причиной врожденных аномалий органов мочевой системы, опосредованно ответственно за развитие ИМВП [8].

В многочисленных исследованиях показано, что кишечный дисбиоз выступает фактором, контролирующим частоту возникновения бактериурии. У детей в активной стадии пиелонефрита дисбактериоз кишечника определялся в 92,3—97,3% случаев, в периоде ремиссии — у 87,5% [2, 7, 14]. Причем при манифестном течении пиелонефрита преобладали дисбиотические сдвиги II—III степени, регистрировалось угнетение роста бифидобактерий, повышение титра атипичных кишечных палочек и условно-патогенных энтеробактерий. Дисбактериоз кишечника характеризовался не только изменениями параметров доминирующей флоры, но и ростом способности энтеробактерий подавлять факторы естественной резистентности. Сопоставление выраженности дисбактериоза с частотой встречаемости бактериурии показало, что между этими параметрами существует достоверная связь. Так, при эубиозе бактериурия не выявлялась, при дисбактериозе кишечника I степени она определялась у 23,8% детей, при II — у 7,1%, при III — у 57,1% [7, 14]. Риск возникновения инфекционного процесса в почках возрастает в среднем на 15% при увеличении степени дисбактериоза на одну единицу. При бактериологическом исследовании мочи у детей с декомпенсированным кишечным дисбиозом, ранее не болевших пиелонефритом и не относящихся к группе риска по его развитию, положительный результат отмечался в 44,4 % случаев. Во всех случаях урофлора была представлена энтеробактериями, изолированными в монокультуре в низком титре [7].

Установлена зависимость выраженности бактериурии от количества *E. coli* в кишечнике: при снижении последней эшерихиозную бактериурию определяли в 50% случаев, при содержании кишечной палочки в нормальном количестве — в 75%, при повышенном — у всех детей [7]. При нормальном содержании бифидобактерий в кишечнике бактериурию выявляли в 4,6% случаев, при умеренном снижении — в 15,8%, при значительном снижении — в 55,6% [7, 14]. Вероятно, при уменьшении бифидофлоры кишечная флора расселяется за пределы генетически обусловленного эпитопа обитания.

Определена связь частоты встречаемости абдоминального синдрома и признаков интоксикации при пиелонефрите с выраженностью дисбиотических нарушений в кишечнике [7]. С нарастанием кишечного дисбиоза вероятность возникновения абдоминального и интоксикационного синдромов при манифестном течении пиелонефрита увеличивается в среднем на 15—20%.

По данным оренбургских исследователей, у большинства наблюдаемых детей пиелонефрит манифестировал вслед за кишечной дисфункцией. У 8% детей стойкая бессимптомная бактериурия, сформировавшаяся под влиянием лечения активной стадии пиелонефрита, была связана с упорным течением кишечного дисбиоза III степени. Кроме того, установлено значение дисбактериоза матери в инфицировании кишечника и органов мочевой системы ребенка первого года жизни [9]. Диагностическое значение имеет элиминация бактерий из мочи у наблюдаемой группы пациентов при коррекции дисбактериоза кишечника.

В ряде работ отечественных ученых, где объектом исследования были дети — пациенты хирургических стационаров, было установлено, что под влиянием госпитализации и хирургического стресса происходит дестабилизация кишечного симбиоза [1, 2]: угнетение роста бифидобактерий, увеличение представительства кишечной палочки, появление в ряде случаев представителей условно-патогенной флоры. В этих условиях у 80—90% пациентов со стерильной ранее мочой при динамическом бактериологическом исследовании выделен рост представителей кишечного биотопы. Как правило, более длительная и интенсивная бактериурия наблюдалась у детей с тяжелыми операционными травмами, однако клинических проявлений ИМВП не отмечалось, и в последующем у 95% пациентов имела место спонтанная санация мочи. На основании полученных данных исследователи предположили, что у детей в процессе адаптации к агрессивным воздействиям транзиторная бактериурия является следствием активации эндогенной микрофлоры в кишечном резервуаре с последующим проникновением аутобактерий в кровяное русло и элиминацией ее через мочевыводящие пути.

Таким образом, исследованиями отечественных и зарубежных авторов показано этиологическое и патогенетическое значение кишечного дисбиоза в инициации воспалительных изменений в мочевой системе. Это касается, в первую очередь, возникающего феномена бактериурии, причем приоритетным источником инфекции следует считать, по их мнению, микробиоценоз кишечника. Емкость кишечника как резервуара потенциально уропатогенной микрофлоры несопоставима как по ее количеству, так и по видовому составу со всеми другими нестерильными зонами человеческого организма. С точки зрения поддержания экологического равновесия, вполне возможно, что бактериурия является своеобразным фактором элиминации избытка условно-патогенных микробов из организма. В ряде случаев это приводит к формированию воспалительных изменений в мочевыводящих путях, что определяется генетическими особенностями как микро-, так и макроорганизма.

ЛИТЕРАТУРА

- Бердичевский Б.А., Цветских В.Е. и др. // Урол. и нефрол. - 1993. - № 2. - С. 12-16.
- Бердичевский Б.А. Клинико-патогенетические характеристики и исходы синдрома бактериурии у детей: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 1992.
- Борисов И.А. // Тер. арх. - 1997. - № 8. - С. 49-54.
- Бухарин О.В., Вязлова А.А. // Рос. вестн. перинат. и педиатр. - 1996. - № 6. - С. 54-58.
- Гриценко В.А., Дерябин Д.Г. и др. // ЖМЭИ. - 1998. - № 6. - С. 93-98.
- Гриценко В.А., Бухарин О.В., Вязлова А.А. // Рос. вест. перинат. и педиатр. - 1999. - № 6. - С. 34-40.
- Громова Г.Г. Микробиологические критерии ранней диагностики пиелонефрита у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Оренбург, 1996.
- Жуйков А.Е. Клинико-лабораторная и бактериологическая характеристика инфекций мочевыводящих путей, вызванных *E.coli*, у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2000.
- Зыкова Л.С. // ЖМЭИ. - 1997. - № 4. - С. 98-102.
- Ляшенко И.Э. Факторы персистенции *E.coli*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Оренбург, 1995.
- Наумова В.И., Сенцова Т.Б., Султанов Р.М. // Вопр. охр. мат. - 1991. - № 9. - С. 54-56.
- Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. - СПб, 1997.
- Румянцев А.Ш., Гончарова Н.С. // Нефрология. - 2000. - № 3. - С. 40-52.
- Султанов Р.Г. Клинико-патогенетическое значение адгезивных и ферментативных свойств микрофлоры при пиелонефрите у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1991.
- Яцук П.К., Сенцова Т.Б. и др. // Педиатрия. - 1996. - № 1. - С. 19-22.
- Akbar D.H. // Saudi Med. J. - 2001 Apr. - Vol. 22(4). - P. 326-329.
- Berg R.D. // Med. asp. of microb. ecol. - 1993/1994. - № 7/8. - P. 53-69.
- Bergeron M.G. // Med. Clin. North Amer. Antimicrobial Therapy. - 1995. - Vol. 79. - P. 619-649.
- Biering-Sorensen F., Bagi P., Hoiby N. // Drugs 2001. - Vol. 61(9). - P. 1275-1287.
- Charach G., Greenstein A. et al. // Gerontology. - 2001 Mar-Apr. - Vol. 47(2). - P. 72-76.
- Schlager T.A., Whittam T.S. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2000 Jan. - Vol. 19(1). - P. 37-41.
- Claudius H. // West J. Med. - 2000. - Vol. 172. - № 3. - P. 201-205.
- Darouiche R.O., Cadle R., Kil Ki-Soo // J. Rehabil. Res. Develop. - 1996. - Vol. 33. - P. 264-269.
- Geerlings S.E., Brouwer E.C. et al. // J. Med. Microbiol. - 1999 Jun. - Vol. 48(6). - P. 535-539.
- Graham J.C., Leathart J.B. et al. // Infect. Immun. - 2001 Feb. - Vol. 69(2). - P. 794-799.
- Johnson J.R., Johnson C.E., Maslow J.N. // Pediatr. Infect. Dis. J. - 1999 May. - Vol. 18(5). - P. 446-451.
- Kurowski K. // Amer. Family Physician. - 1998. - Vol. 57. - P. 2155-2164, 2169-2170.
- Lazarevic G., Petreska D., Paulovic S. // Srp. Arh. Celok. Lek. - 1998. Nov-Dec. - Vol. 126(11-12). - P. 423-429.
- Nicolle L.E. // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. - 2001 May. - Vol. 22(5). - P. 316-321.
- Orrett F.A., Shurland S.M. // J. Natl. Med. Assoc. - 2001 Jul-Aug. - Vol. 93(7-8). - P. 238-242.
- Parrott T.S. // Pediatr. Rev. - 1989. - Vol. 10. - P. 217-222.
- Potts J.M., Ward A.M., Rackley R.R. // Urology. - 2000 Apr. - Vol. 55(4). - P. 486-489.
- Roberts K.B., Akintemi O.B. // Pediatr. Ann. - 1999 Oct. - Vol. 28(10). - P. 644-649.
- Rubin R.H., Cotran R.S. // The Kidney/B.M. Brenner, F.C. Rector. - Philadelphia: W.B. Saunders Company. - 1996. - Vol. 2. - P. 1597-1654.
- Schaad U.B., Eskola J., Kafetzis D. // Pediatr. Infectious Dis. J. - 1998. - Vol. 17. - P. 639-644.
- Schaeffer A.J. // J. Urol. - 1998 Jul. - Vol. 160(1). - P. 293.
- Schlager T.A., Hendley J.O. et al. // Clin. Infect. Dis. - 1999 Feb. - Vol. 28(2). - P. 346-350.
- Suarez U.M., Suarez R.C. et al. // Rev. Esp. Quimioter. - 2001 Mar. - Vol. 14(1). - P. 63-68.
- Sulowicz W. // Przegl. Lek. - 1998. - Vol. 55. - Suppl. 1. - P. 58-60.
- Waisman Y., Zerem E. et al. // Pediatrics. - 1999. - Oct. - Vol. 104(4). - P. 41.
- Zelikovic I., Adelman R.D., Nancarrow P.A. // Педиатрия. - 1993. - № 1. - С. 62-71.

Поступила 23.08.02.