

© Д.Паскалев, С.Танчева, 2007
УДК 616.61-002.3-036.12-036.65-07

Д.Паскалев, С.Танчева

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

D.Paskalev, S.Tancheva

CLINICO-LABORATORY SIGNS PROMOTING OBJECTIVE DIAGNOSTICS OF EXACERBATION OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

Многопрофильная университетская больница «Св. Марина» медицинского университета г. Варна, Болгария

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось сопоставление морфологических особенностей лейкоцитов мочи, отражающих наличие воспалительного процесса, с надежным лабораторным показателем наличия тубулоинтерстициального повреждения (β_2 -микроглобулинурией). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Для решения поставленных задач обследовано 68 больных, с основным или сопутствующим диагнозом обострение хронического пиелонефрита и контрольная группа из 21 здорового человека. Комплекс исследований включал: содержание лейкоцитов в периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный протеин, подробный анализ и цитологическое исследование мочевого осадка с окрашиванием метиленовым синим (собственная модификация) для выявления активных лейкоцитов, а также определение бактериурии и β_2 -микроглобулинурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В моче было выявлено два вида лейкоцитов. Одни обычных размеров и формы, со слабо различимым ядром и грубой зернистостью в цитоплазме. Лейкоциты второй группы характеризовались увеличенными размерами (в 2-3 раза больше нормальных), круглой формой и иногда вакуолизированной цитоплазмой, β_2 -микроглобулинурия была обнаружена у 57 больных, а у 62-была найдена бактериурия. Эти два признака не всегда устанавливались одновременно. В контрольной группе уровень β_2 -микроглобулина в моче варьировал от 0.02 до 0.09 при среднем значении 0.061 мг/л. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У всех пациентов с наличием активных лейкоцитов уровень β_2 -микроглобулинурии был выше, чем в контрольной группе. Постоянное выявление молодых полисегментоядерных, активных лейкоцитов при остром пиелонефрите, а также нарастание β_2 -микроглобулинурии, по сравнению со здоровыми людьми, говорит о том, что эти показатели могут быть дополнительными лабораторными подтверждениями диагноза активности хронического пиелонефрита.

Ключевые слова: пиелонефрит, активные лейкоциты, β_2 -микроглобулинурия.

ABSTRACT

THE AIM of the present investigation was to compare the morphological features of the urine leukocytes showing the presence of an inflammatory process with a reliable laboratory indicator of the presence of tubulo-interstitial lesion (β_2 -microglobulinuria). **PATIENTS AND METHODS.** The investigation was carried out in 2 groups of patients: the main group included 68 patients with the main or concomitant diagnosis of exacerbation of chronic pyelonephritis and a control group consisting of 21 healthy subjects. The investigation included the following: the content of leukocytes in peripheral blood, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, detailed analysis and cytological investigation of the urine sediment with the methylene blue staining (personal modification) for the detection of active leukocytes and determination of bacteriuria and β_2 -microglobulinuria. **RESULTS.** Two kinds of leukocytes were found in the urea. The leukocytes of the first group were of usual sizes and shape, with a poorly discernible nucleus and rough granularity in the cytoplasm. The leukocytes of the second group were characterized by larger sizes (two-three times more than normal), round shape and sometimes by vacuolized cytoplasm. β_2 -microglobulinuria was found in 57 patients, and 62 patients had bacteriuria. These two signs were not always simultaneously. In the control group the level of β_2 -microglobulinuria in the urine varied from 0.02 to 0.09 with the average value 0.061 mg/l. **CONCLUSION.** In all patients having active leukocytes the level of β_2 -microglobulinuria was higher than in the control group. Permanent detection of young polysegmentonuclear, active leukocytes in acute pyelonephritis and increasing β_2 -microglobulinuria, as compared with healthy subjects, suggest that these indices can be used as additional laboratory confirmation of the diagnosis of activity of chronic pyelonephritis.

Key words: pyelonephritis, active leukocytes, β_2 -microglobulinuria.

ВВЕДЕНИЕ

Возможности надежной диагностики интерстициального бактериального нефрита реализуются только у 35–78% пациентов в стационарах общего профиля [1, 2]. Основная причина заключается в чрезвычайной скудности общеклинических симп-

томов заболевания вследствие медленного течения воспалительного процесса в интерстициальной ткани почек. Нередко пиелонефрит протекает скрыто на протяжении многих лет и часто определяется как цистит, пиелит, мочевиная инфекция и только при яркой клинической картине, как собственно

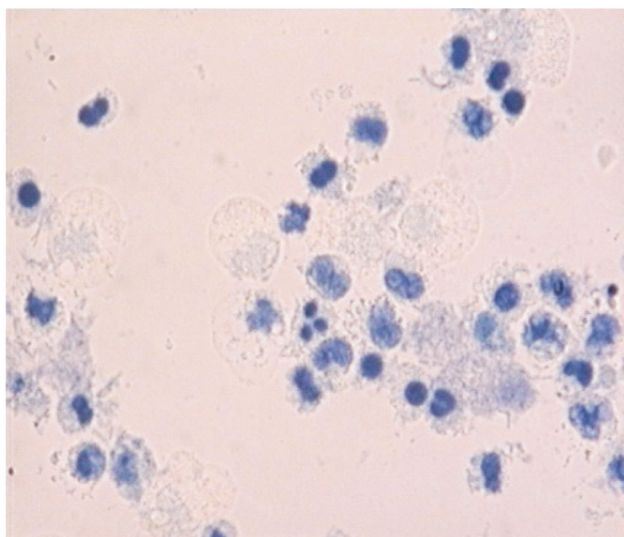


Рис. 1. Активные и неактивные лейкоциты в моче.

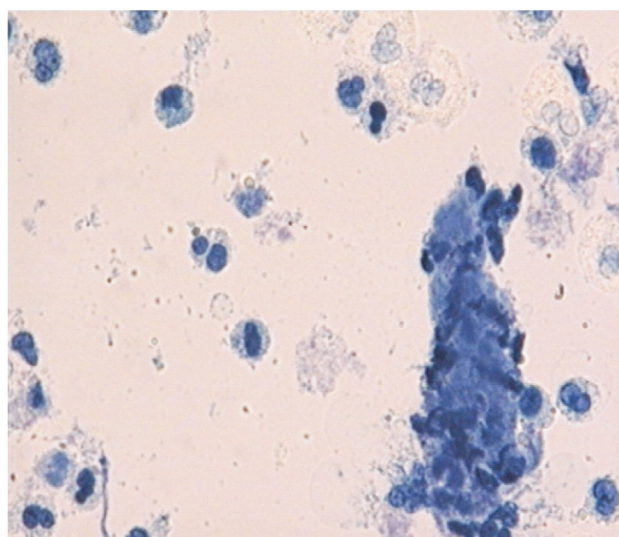


Рис. 2. Лейкоцитарные цилиндры из неактивных лейкоцитов.

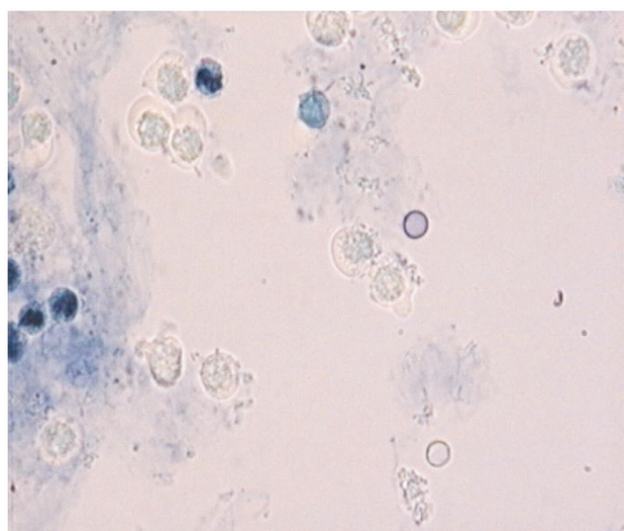


Рис. 3. Полисегментированные лейкоциты с грануляциями в цитоплазме (клетки Sternheimer-Malbin).

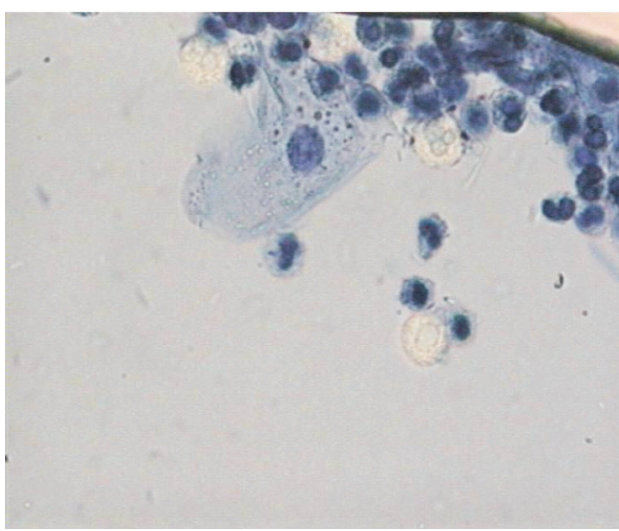


Рис. 4. Скопления лейкоцитов в состоянии некробиоза в осадке мочи.

пиелонефрит. Поэтому особое внимание в распознавании пиелонефрита уделяют лабораторным диагностическим методам.

Цель нашего исследования установить взаимосвязи между клинической картиной и комплексом лабораторных показателей, объективизирующих диагноз обострения хронического пиелонефрита (ОХПН) [3]. Этот комплекс включает: содержание лейкоцитов в периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный протеин и подробный анализ и цитологическое исследование мочевого осадка с окрашиванием метиленовым синим (собственная модификация) для выявления активных лейкоцитов, а также определение бактериурии и β_2 -микроглобулинурии [4].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 больных, поступивших в многопрофильную университетскую больницу г. Варна, для стационарного лечения с основным или со-

путствующим диагнозом: ОХПН и контрольная группа из 21 здорового человека, у которых были исследованы содержание лейкоцитов в крови (WBC-Sysmex-FS-3000 – Япония), уровень β_2 -микроглобулина (имунотурбидиметрия – Roche/Hitache-902) [5,6], активные лейкоциты в моче. Образцы мочи получали в соответствии с Европейскими стандартами анализа мочи [2]. Исследование осадка мочи осуществлялось после центрифугирования 10 мл при 400g в продолжение 5 мин. После этого изымалось 9.5 мл жидкости. Оставшиеся 0,5 мл взбалтывались и исследовались с помощью светооптической микроскопии при увеличении $\times 400$. Кроме того, методика была расширена за счет нескольких дополнительных процедур. Осуществлялось суправитальное окрашивание (собственная модификация) 2% раствором метиленового синего: материал и краситель использовались в равных соотношениях, смешивались и оставлялись во влажной камере на 3–5 мин. После чего материал помещался на предметное стек-

ло, накрывался покровным и исследовался при разных увеличениях (желательно $\times 10 - \times 100$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В моче было выявлено два вида лейкоцитов – одни с обычными размерами и формой, слабо различимым ядром и грубой зернистостью в цитоплазме.

Лейкоциты второй группы характеризовались увеличенными размерами (в 2–3 раза больше нормальных), круглой формой, иногда вакуолизированной цитоплазмой. Ядра лейкоцитов были полисегментированными, разделенными на 2–4 сферичные, связанные между собой части, окрашенными в более темный цвет в сравнении с их цитоплазмой (рис. 1, 2 – ув. $\times 1000$). В цитоплазме наблюдались грануляции, находящиеся в постоянном хаотическом (броуновском) движении. Лейкоциты второго типа принято называть клетками Sternheimer-Malbin. Факт того, что эти клетки почти всегда определяются у больных с острым пиелонефритом (ОПН), наводит на мысль о том, что их выявление может быть дополнительным лабораторным подтверждением наличия активности хронического пиелонефрита.

Однако их отсутствие не исключает диагноза активности пиелонефрита. Было установлено, что в процессе старения способность лейкоцитов воспринимать разные красители (цитохимические методы диагностики) растёт, а объем и подвижность грануляций в цитоплазме уменьшается.

Бледно окрашенные лейкоциты с броуновским движением грануляций в цитоплазме – молодые, живые, так называемые активные лейкоциты. Темно-окрашенные – так называемые старые, мертвые лейкоциты (рис. 3, 4 – ув. $\times 1000$).

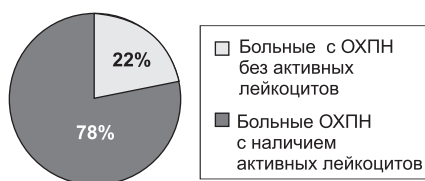


Рис. 5. Частота выявления активных лейкоцитов у обследованных больных.

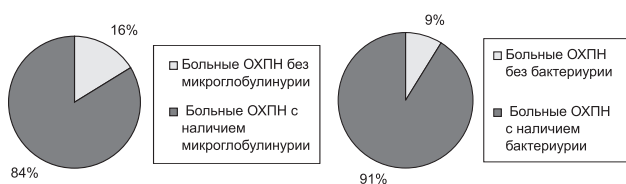


Рис. 6. Частота выявления β_2 -микроглобулинурии и бактериурии у обследованных больных.

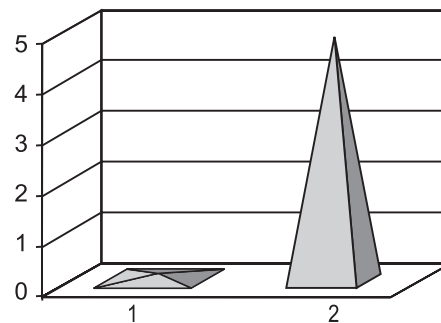


Рис. 7. Концентрация β_2 -микроглобулина в моче (мг/л). 1 – контрольная группа, 2 – ОХПН.

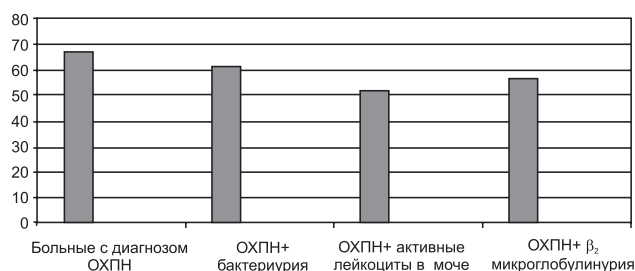


Рис. 8. Больные ОХПН с различными сочетаниями лабораторных признаков.

Ни в одном осадке мочи, полученном у представителей контрольной группы, не было выявлено активных лейкоцитов.

У 53 больных из 68 пациентов с диагнозом ОХПН обнаруживались активные лейкоциты, объективизация которых проводилась указанным выше способом (рис. 5).

β_2 -микроглобулинурия была обнаружена у 57 больных, а у 62 – была найдена бактериурия. Эти два признака не всегда встречались одновременно (рис. 6).

В контрольной группе уровень β_2 микроглобулина в моче варьировал от 0,02 до 0,09 при среднем значении 0,061 мг/л (рис. 7).

У всех пациентов, у которых выявлялась лейкоцитурия, имелся повышенный уровень β_2 -микроглобулина в сравнении с контрольной группой. Обратное наблюдалось не всегда.

Острофазовый реактант – С-реактивный протеин не проявил такой диагностической чувствительности. В исследованной группе не было установлено значительных отклонений содержания лейкоцитов в крови от среднего уровня в контрольной группе ($p < 0.1$). Как следует из наших данных СОЭ чувствительный, но низко специфичный диагностический маркер при этой нозологии.

Осадок мочи – ориентировочный лабораторный тест и для уточнения диагноза необходимо определение других органоспецифических показателей и микробиологические исследования (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В своей практике с больными пиелонефритом постоянно встречаются семейные врачи, интернисты, педиатры, хирурги, нефрологи, акушеры-гинекологи, урологи и вообще представители самых разных медицинских специальностей [1].

Общий анализ мочи – наиболее распространенный метод микроскопического исследования мочи, который, однако, дает лишь приблизительное, ориентировочное представление о содержащихся в ней форменных элементах [7].

Современная лабораторная программа обследования мочи включает экспрессные пробы на наличие протеинов, нитритов, эритроцитов и лейкоцитов в моче [8,10].

Идея использования лабораторных возможностей цитохимического анализа осадка мочи уже давно присутствует в диагностике урологических и нефрологических заболеваний [9–11]. Так как идет речь о нативном препарате, то самый лучший способ – фазово-контрастная микроскопия, при которой активные лейкоциты выявляются и без окрашивания.

β_2 -микроглобулин постоянно продуцируется всеми ядродержащими клетками. Его низкая молекулярная масса (11800 Да) дает возможность свободно проходить через мембрану гломерулярных капилляров, но в проксимальных канальцах он реабсорбируется на 99.9%. [5]. β_2 -микроглобулинурия представляет один из самых лучших и чувствительных тестов для уточнения состояния проксимальных канальцев почки [12]. Она может использоваться и для мониторинга лечения пиелонефрита.

Тот факт, что молодые полисегментоядерные, активные лейкоциты всегда обнаруживаются у больных с острым пиелонефритом, а также нарастание β_2 -микроглобулинурии по сравнению с контрольной группой наводит на мысль о том, что эти параметры могут быть дополнительными лабораторными подтверждениями диагноза активного хронического пиелонефрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У всех пациентов с наличием активных лейкоцитов уровень β_2 -микроглобулинурии выше, чем в контрольной группе.

2. При наличии β_2 -микроглобулинурии активные лейкоциты выявляются не всегда. Это, возможно, объясняется тем, что на начальных этапах альтернативной фазы интерстициального воспалительно-

го процесса возникают только гипоксические изменения тубулярной части нефрона, и лишь дальнейшее прогрессирование воспалительного процесса приводит к деструкции.

3. Большая частота выявления бактериурии по сравнению с β_2 -микроглобулинурией может свидетельствовать о том, что часть больных с диагнозом обострение хронического пиелонефрита, по-видимому, страдала инфекциями нижних мочевых путей.

4. Корреляция между бактериурией и β_2 -микроглобулинурией менее строга по сравнению с взаимосвязью между активной лейкоцитурией и β_2 -микроглобулинурией.

5. Уровень β_2 -микроглобулинурии – маркер высокой диагностической чувствительности при интерстициальном нефрите.

6. Легко выполнимый тест на наличие β_2 -микроглобулинурии может быть исследован в различных порциях мочи, сохраняя свои диагностические качества.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Атанасов Н, Атанасов А. *Към рационално лабораторно изследване*. ЕТ, ВП, Пловдив, 2001; 99-111
2. Свиначев Д. Клинично-лабораторни изследвания. В: Беловежков, Куманов Хр, Монова Д, ред. *Нефрология и урология*. СХМДБ, София, 2003; 86-103
3. Пытель АЯ. В: Тареев ЕМ, ред. *Клиническая нефрология*. Медицина, М., 1977; 38-47
4. Steinhoff J, Feddersen A, Wood WG et al. β -2 Microglobulinurie bei Cytomegalievirusinfektion nach Nierentransplantation. *Dtsch med Wschr* 1991; 116:1008-1012
5. Junge W, Schlottmann A, Thormeyer I et al. Evaluation of a homogeneous immunoassay for the determination of beta-2-microglobulin in serum/plasma. 47 Annual Meeting of the American Association for Clinical Chemistry, July 28-August 1. Chicago, Illinois, 1996; Poster No. 287
6. Occupational Safety and Health Standards: blood borne pathogens (29 CFR Part 1910.1030). *Fed Register* 2001; 17: 260-273
7. Rathert P, Preiss H. *Urinzytologie in der urologischen Praxis* Urologie 1982; A 21: 46-72
8. Koontz AE. Enhancing clinical value of urinalysis with automated sediment imaging. Symposium at the BCLF Meeting. Antalya, Turkey, 1999
9. Adler MW. *ABC on sexually transmitted diseases*, fourth edition. BMJ Books, London, 1999
10. Holmes KK. *Sexually transmitted diseases*, third edition. USA, McGraw-Hill, 1999:83-91
11. Preiss H, Rathert P. *Urinzytologie: Tumorsuche mit vorgefärbten Objektträgern (Testsimplets®) Bericht 18. Tagg. Dtsch. Ges. für Arbeitsmedizin*. A.-W.-Gentner-Verlag, Stuttgart, 1978; S.55
12. Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight β -2 globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243: 40-45

Поступила в редакцию 29.05.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.