612.017.1:616.61-002.3

С.В. МАЛЬЦЕВ, Г.Ш. МАНСУРОВА
Казанская государственная медицинская академия

Показатели аутоиммунитета как биомаркеры риска развития и хронизации пиелонефрита

Мальцев Станислав Викторович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии
420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18, тел.: (843) 236-96-88

Представлены данные литературы по состоянию различных звеньев иммунитета при пиелонефрите у детей, а также результаты собственных исследований по изучению уровня аутоантител к белкам почечной ткани у новорожденных группы риска по пиелонефриту и детей с диагностированным пиелонефритом. Показано диагностическое и прогностическое значение определения уровня аутоантител к белкам почечной ткани.

Ключевые слова: *дети, пиелонефрит, аутоиммунитет, диагностика.*

S.V. MALTSEV, G.S. MANSUROVA

Indicators of autoimmunity as biomarkers of risk of development and chronization of pyelonephritis

The facts of literature on condition of various parts of immunity at pyelonephritis of children, and also results of own researches on studying a level of autoantibody to protein of renal membrane and cells at newborns of group of risk on pyelonephritis and children with the diagnosed pyelonephritis are presented. It is shown diagnostic and prognostic value of definition of a level of autoantibody to protein of renal membrane and cells.

Keywords: *children, pyelonephritis, autoimmunity, diagnostics.*

Развитие почечной патологии, в том числе пиелонефрита (ПН), связано с особенностями строения органов мочевой системы, генетических и тератогенных воздействий, а также зависит от особенностей этиологии заболевания. Возникновение и хронизация ПН обусловлены взаимодействием двух факторов: особенностями иммунитета индивидуума и особенностями патогенного микроорганизма. В спектре бактериальных уропатогенов доминирующее положение занимают микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae — E.Coli, Klebsiella, Proteus и грампозитивная кокковая флора — Enterococcus и Staphylococcus.

Хронический ПН у матерей в период беременности является фактором риска поражения почек у их новорожденных, и, по данным литературы, заболевания почек у этих детей встречаются в 69,2% случаев. У детей от больных ПН матерей выявляются изменения, характеризующие меньшую зрелость их почечной ткани. Они имеют весьма значимые факторы риска возникновения ПН: нарушения эбмриогенеза почек, обуславливающие незрелость нефронов, микрообструкции и ишемические очаги в почечной ткани.

В противовес системе микробной вирулентности при ПН лежит комплекс защитных факторов макроорганизма. К ним относят механические, гидродинамические, антиадгезивные, рецепторзависимые и иммунологические свойства, которые и определяют индивидуальную восприимчивость организма к мочевой инфекции.

Исследования последних лет выявляют значительную контаминацию бактериями новорожденных, родившихся у матерей, страдающих пиелонефритом. Причем не отмечалось различий в высеваемости микроорганизмов у новорожденных с клиническими проявлениями инфекции и без них, что свидетельствует о высокой частоте латентной бессимптомной контаминации.

Известно, что исход ПН зависит от своевременности диагностики и раннего начала лечения заболевания. По данным экспериментальных исследований и клинических наблюде-

ний, была продемонстрирована критическая роль мочевой инфекции в формировании необратимых почечных изменений у детей раннего возраста. Это привело к усилению акцента на раннюю диагностику и, следовательно, раннее начало консервативного лечения ПН для предупреждения развития этих тяжелых последствий. Однако диагностика пиелонефрита у детей первых месяцев жизни, особенно у новорожденных, представляет известные трудности. Пиелонефрит у новорожденных и детей первых 2 мес. жизни характеризуется в большинстве случаев малосимптомностью и неспецифичностью клинической картины. Более чем у 2/3 детей данное заболевание выявляется только при целенаправленном исследовании, что свидетельствует о большой частоте латентного течения пиелонефрита у детей раннего возраста. У 30% больных пиелонефритом новорожденных обнаруживаются врожденные пороки развития мочевой системы, при которых на фоне уростаза облегчено инфицирование и развитие воспаления. Наиболее часто при ПН у новорожденных и детей раннего возраста выявляют обструктивные уропатии как с органическим, так и с функциональным нарушением тока мочи (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенные дисфункции мочевого пузыря).

Клиническая манифестация ПН у новорожденных и детей раннего возраста разнообразна и неспецифична. Особенностью ПН у них является стертость клинических проявлений заболевания и рецидивирования пиелонефритического процесса и раннее возникновение рубцовых изменений в паренхиме почек.

Не только вид микроорганизма, но и характер ответной реакции макроорганизма на микробную инвазию определяет тип течения ПН. Состояние иммунобиологической реактивности макроорганизма определяет, насколько успешно эффекторные звенья гуморального и клеточного иммунитета будут противостоять патогенным и условно-патогенным микроорганизмам и позволят преодолевать барьеры его иммунобиологической защиты, колонизировать и длительно персистировать в органах. При длительной бактериальной колонизации почечной ткани с отсроченной или малосимптомной манифестацией уроинфекции ПН протекает в латентной форме. Латентное течение ПН связывают со снижением защитной реакции макрофагально-фагоцитирующей системы, с парциальным иммунодефицитом, вследствие которого организм не в состоянии полноценно ответить на микробную инфекцию, что приводит к затруднению элиминации бактериальных антигенов. Поэтому диагностика хронического пиелонефрита в подобных случаях основывается главным образом на результатах лабораторных, инструментальных и других методов исследований.

В большинстве работ по иммунопатологии хронического ПН отмечены изменения механизмов наследственного иммунитета в виде нарушения в составе фагоцитарного звена и системы комплемента. В некоторых работах показано снижение всех параметров фагоцитоза, являющееся одним из факторов развития заболевания, что обусловлено как генетическими факторами, так и воздействием микробных токсинов. Комплемент — один из наиболее важных механизмов наследственного иммунитета, реагирующий непосредственно на сам инфекционный возбудитель или на продуцируемую возбудителем группу эндотоксинов и играющий колоссальную роль в защите почечного эпителия от внедрения патогенов. У большинства больных отмечена недостаточность его компонентов С1-С3, С5-С9, что рассматривают в качестве критериальных маркеров хронического ПН. У больных хроническим ПН с сочетанной инфекцией (с участием грамположительных и грамотрицательных возбудителей, а также внутриклеточных паразитов) отмечаются выраженные нарушения в составе наследственного звена иммунитета.

Помимо наследственного звена иммунитета важную роль в развитии ПН играют механизмы адаптивного иммунитета, включающие Т-клеточные и В-клеточные звенья иммунной системы. При исследовании иммунного статуса получены многочисленные данные, подтверждающие наличие у больных хроническим ПН иммунных нарушений, связанных с Т-клеточным звеном как одной из причин хронизации ПН. У больных с хроническим ПН отмечается снижение функциональной активности Т-лимфоцитов, формируется диспропорция в соотношении уровней Т-хелперов и Т-супрессоров. Факторами, вызывающими снижение количества и нарушение функциональной активности Т-клеток, могут быть диспропорции в составе интерлейкинов (ИЛ).

К настоящему моменту накопилось много данных, свидетельствующих о роли гуморального иммунитета в развитии хронического ПН. Большинство авторов отмечают высокое содержание сывороточных иммуноглобулинов G- и М-изотипов, особенно в активной фазе процесса. Доказана корреляция между высоким содержанием в крови IgG в активных фазах заболевания и снижением содержания в стадии ремиссии. Наблюдаемая в большинстве случаев динамика роста серологических показателей крови, является, на первый взгляд, отражением активации гуморальных механизмов иммунитета. Однако часто продуцируемые иммуноглобулины ограничены только двумя классами — IgA и IgM, динамику которых нельзя сравнивать с активацией гуморального звена иммунитета в его полном масштабе, о чем также свидетельствуют данные А.В. Караулова и соавт. (2002) о феномене стойкого угнетения у детей с хроническим ПН интенсивности защитных реакций В-клеточного звена иммунитета.

Несмотря на существование многочисленных методов диагностики ПН, до настоящего времени изучаются возможности новых методических приемов, направленных на выявление патогномоничных признаков заболевания. В последние 10 лет проводится большое число исследований по изучению метаболических нарушений, сопровождающих различные заболевания. Получены данные о выявлении специфических количественных изменений в составах циркулирующих естественных аутоантител (ауто-Ат) при самых различных неврологических, эндокринологических, нефрологических, гинекологических и других заболеваниях [4, 14, 18, 24].

Аутоиммунными реакциями называются иммунологические реакции, направленные против аутоантигенов. Аутоиммунные реакции, как физиологические, так и патологические (аутоиммунопатологические), коренным образом отличаются от реакций против эндогенных «неауто»-антигенов. Дело в том, что в отношении аутоантигенов — антигенов, которые постоянно присутствуют на нормальных клетках здорового организма, существует иммунологическая толерантность (аутотолерантность). В отношении эндогенных неаутоантигенов подобное состояние отсутствует.

Аутоиммунный ответ привлек внимание патофизиологов с тех пор, как появилась иммунология. По современным представлениям, действие противоклеточных антител и аутоантител не обязательно ведет к альтерации клетки-мишени и окружающих тканей. Как показано в работах А.Ш. Зайчика и соавторов (1973-1998 гг.), Д. Аларкона-Сеговии и др. (1973-1983 гг.), Г. Седлачека и соавторов (1983 г.), М. Цунеоки и соавт. (1986 г.), такие антитела быстро проникают внутрь живых клеток и их ядер. За первой демонстрацией проникновения ауто-Ат внутрь живых клеток, последовало большое число работ, описывающих проникновение ауто-Ат разной специфичности в клетки животных и человека. Эти работы содержали доказательства того, что именно взаимодействия между ауто-Ат и внутриклеточными антигенами влияет на функции кле-

ток [2, 5, 10, 13, 19, 24]. Исследования А.Ш. Зайчика (1973-1998 гг.) показали, что иммуноглобулины проникают в ядро клетки с участием Fc-фрагмента с помощью механизма рецепторного эндоцитоза. Причем только in vivo иммуноглобулины проникали в орган-мишень (таргетный орган), а in vitro не могли связывать ядерные антигены неспецифического органа [25]. Было показано, что взаимодействие клетки с антителом приводит к различным изменениям клеточной пролиферации и генетически детерминированных функций клетки-мишени без ее деструкции, а антитело выступает как гормоноподобный регулятор (в нормальных условиях) или дисрегулятор (при избыточном действии данных механизмов). [10, 14, 18, 24].

Итак, по современным представлениям, ауто-Ат в первую очередь предназначаются для обеспечения гомеостаза собственного организма — они участвуют в клиренсе от продуктов катаболизма, в модуляции активности многих ферментов, выполняют транспортные функции и др. Известно, что продукция и секреция естественных ауто-Ат разной специфичности регулируется по принципу обратной связи, то есть уровнем синтеза и распада соответствующих антигенных компонентов клеток нашего тела [4]. В основе развития самых разных заболеваний лежат стойкие нарушения синтеза и распада тех или иных молекулярных компонентов, что отражается в изменении продукции определенных ауто-Ат . В результате в любой точке кровотока (венозного, капиллярного или артериального) можно выявить и оценить содержание естественных ауто-Ат (к АГ клеток сердца, мозга, почек и т.п.), что дает возможность судить о функциональном состоянии соответствующих органов и организма в целом. Принципиально важно, что физиологической нормой являются строгие диапазоны концентрации естественных аутоантител, мало зависящие от пола и возраста здорового человека. Динамическая оценка изменений содержания естественных ауто-Ат позволяет ответить на вопрос о направленности, усилении, либо снижении выраженности аутоиммунных реакций у пациента.

Предполагается, что совокупность естественных ауто-Ат формирует внутренний образ молекулярного состава (молекулярной аутентичности) тела [11]. В соответствии с этой концепцией иммунная система осуществляет постоянный скрининг молекулярного (антигенного) состава тела и производит его сравнение с исходным образом-матрицей. При выявлении расхождений автоматически запускаются иммунные и экстраиммунные механизмы коррекции. Некоторые механизмы этого феномена раскрыты, но большинство процессов остаются малоизученными. Тем не менее сдвиги в продукции специфических ауто-Ат являются самым ранним признаком начинающихся патологических изменений [1, 2]. Это объясняется тем, что количество специализированных клеток любого органа, многократно превышает тот минимум, который способен обеспечить специализированные функции органа. При этом патологический процесс, сопровождающийся активацией апоптоза (превышающего по интенсивности регенераторные процессы), лишь через несколько месяцев или даже лет, может достигнуть стадии, на которой станут выявляться характерные биохимические изменения. Еще позже появятся первые клинические симптомы органной недостаточности. Таким образом, биохимические (более ранние) и клинические (более поздние) признаки отражают уже ощутимую функциональную неполноценность органа [13].

Американский иммунолог A. Notkins (2007-2008 гг.), приводя данные своих исследований в этой области, считает, что в ближайшем будущем появится возможность скринировать кровь здоровых людей на множество ауто-Ат и предсказывать вероятное развитие определенного заболевания за месяцы и годы до этого [15, 16, 17]. Для некоторых заболеваний такие предикторы уже найдены и применяются в комплексе диагностических методов. Профессор Тель-Авивского университета Y. Shoenfeld (1990-2008 гг.), много лет занимаясь исследованиями аутоиммунитета, продемонстрировал, что патогенетические ауто-Ат могут появляться в сыворотке пациентов за многие годы до клинической манифестации болезни [21]. Представлены данные о появлении ауто-Ат к Saccharomyces cerviciae и анти-PANCA, обнаруживаемых за 4,2 года до возникновения болезни Крона и последующего развития язвенного колита [22].

Представления о том, что В-лимфоциты и Т-лимфоциты человека становятся способными к обучению, то есть к дифференцировке и пролиферации, лишь после завершения их созревания в перинатальном периоде, постепенно сменяется осознанием того, что определенное программирование этих клеток происходит еще внутриутробно. На основании множества наблюдений выдвигаются предположения, что неоднократно отмечавшаяся склонность детей к развитию тех же форм патологии (эндокринных, почечных, сердечных и др.), которые имелись у их матерей, по крайней мере, в части случаев базируются на феномене эпигенетического иммунного импринтинга.

Накапливаются доказательства того, что своеобразное внутриутробное программирование иммунной системы плода происходит под активным влиянием адаптивных иммунных реакций матери в течение интранатального периода, а не за короткий постнатальный период [3, 5]. Основываясь на долговременных эффектах материнских антител, Лемке и Ланге (1999 г.) предположили, что иммунный импринтинг в сочетании с внешним сигналом, полученным в течение короткого временного промежутка, ведет к долговременному программированию особенностей иммунного ответа потомства, что напоминает поведенческий импринтинг, описанный Конрадом Лоренцом [11]. Есть данные о том, что феномен эпигенетического иммунного импринтинга реализует вертикальный перенос голографического управляющего иммункулуса от материнского организма к организму ребенка [6,13]. Молекулярно-клеточные механизмы иммунного импринтинга остаются малопонятными, предполагают, что сам факт антигенной специфичности данного феномена подразумевает участие антигенспецифичных лимфоцитов в его реализации. В результате чего осуществляется направленная пренатальная активация/настройка определенных клонов Т- и В-лимфоцитов и системное преформирование всей сети естественных ауто-Ат, синтезируемых и секретируемых иммунной системой ребенка [6, 19].

В настоящее время аутоиммунным процессам отводится существенная роль в патогенезе хронического ПН, что подтверждается обнаружением в крови больных высокой концентрации противопочечных аутоантител [8, 9]. Вопросы аутоиммунитета при заболеваниях внутренних органов, в частности почек, рассмотрены еще в монографии Glynn и Holborow (1965 г.) и многочисленных статьях в конце прошлого века. Однако интерес к этому разделу иммунологии не ослабевает в связи с наличием целого ряда нерешенных проблем. Одной из них является оценка роли циркулирующих противоорганных антител в патогенезе заболевания. Одни авторы приписывают им активную роль в развитии патологического процесса, другие, напротив, считают их следствием ранее возникших в органе изменений или отводят им роль свидетелей патологического процесса. Некоторые авторы считали, что они способствуют переходу острого заболевания в хроническое. Следует отметить, что критерии, по которым найденные аутоантитела относили к тому или иному типу, не являлись строго объективными. В 80-х г. проводились исследования, в которых противотканевые антитела в сыворотке крови у больных

с острым и хроническим пиелонефритом определяли с помощью реакции пассивной гемагглютинации по Бойдену. Положительные реакции выявлялись при остром пиелонефрите в первые 5 суток, а по мере стихания процесса или выздоровления число положительных результатов уменьшалось с параллельным снижением титра. Одни исследователи обнаруживали повышенные концентрации почечных антител у больных детей и считали, что аутоиммуный процесс не протекает изолированно. Теблоева Л. Т. и соавт. (1974 г.) предположили что аутоантитела, то есть «антитела к тканям определенного органа, неизбежно образуются при ряде заболеваний, сопровождающихся наличием возбудителя и распадом белка». Они исследовали такую возможность при пиелонефрите, «при котором под влиянием ряда отрицательных воздействий (инфекция, нарушение крово- и лимфообращения) создаются условия для повреждения ткани почек с образованием аутоантигенов». По их мнению, это может «явиться стимулом усиленной выработки антипочечных антител, которые в нормальных условиях содержатся в небольших количествах, поддерживая тканевый гомеостаз». Существует мнение, что противоорганные аутоантитела могут быть индуцированы гетерогенными антигенами ряда бактерий, обуславливающих или сопровождающих пиелонефрит — такие перекрестно-реагирующие антигены были обнаружены в почечной ткани (базальных мембранах) и нефритогенных штаммах стрептококков. Таким образом, в работах многочисленных исследователей достоверно выявлялись аутоантитела в сыворотке крови у пациентов с пиелонефритом.

В ответ на все дистрофические и деструктивные изменениям в клетках паренхимы почек при ПН происходит изменение продукции естественных ауто-Ат к почечным белкам, которые возникают задолго до клинической манифестации заболевания. Это позволило сделать вывод, что при хроническом и остром пиелонефрите формируются аутоиммунные реакции, сопровождающиеся выработкой противотканевых антител. Однако, по мнению большинства, возможность присоединения иммунного (аутоиммунного) компонента как этапа патогенеза пиелонефрита не меняет ведущей роли инфекционно-воспалительной сущности этой болезни.

Изучение механизмов хронизации пиелонефрита — одна из наиболее сложных медико-социальных задач в детской нефрологии. Среди механизмов хронизации пиелонефритического процесса важное место занимают нарушения в иммунной системе организма. Поэтому дальнейшее исследование иммунологических механизмов формирования хронического пиелонефритического процесса оправдано, что будет способствовать ранней диагностике хронического ПН и разработке эффективных методов его лечения. Выясняя причины упорного, прогрессирующего течения хронического ПН, многие исследователи в последние годы все чаще обращаются к анализу иммунных реакций организма больного. Проводится изучение ряда специфических гуморальных факторов иммунитета, противомикробных и противопочечных антител и возможность использования их в качестве биомаркеров ранних этапов заболевания почек и факторов риска прогрессирования патологического процесса.

Нами проведено клинико-лабораторное обследование 96 детей, из них 56 новорожденных детей в возрасте 5-6 дней жизни и 45 детей, больных пиелонефритом, в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Контрольную группу составили 15 практически здоровых новорожденных детей, которые по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных не имели признаков заболеваний органов мочевой системы.

Группа новорожденных (56) была сформирована из детей с отягощенным перинатальным анамнезом по заболеваниям органов мочевой системы (рожденных у матерей с пиелонефритом, а также у женщин с воспалительными заболеваниями малого таза микоплазменной и хламидийной этиологии). Данные критерии позволяли объединить всех родившихся детей в группу риска по заболеванию пиелонефритом.

У всех новорожденных детей на 5-6 день жизни и затем в возрасте 6 месяцев определяли уровень естественных ауто-АТ класса IgG к белкам паренхимы почек. В течение первых 3 лет жизни дети этой группы были под наблюдением, в ходе которого ежеквартально проводили их клиническое обследование, выполняли анализы мочи, при необходимости проводили УЗИ органов мочевой системы, исследование функций почек.

Вторую группу составили 45 детей с диагностированным к моменту исследования пиелонефритом. Возраст детей составлял от 3 месяцев до 16 лет. У 9 детей был диагностирован острый, у 36 детей — хронический пиелонефрит (у 18 — рецидивирующее течение и у 18 — латентное). Дети с пиелонефритом наблюдались в условиях нефрологического отделения, где им регулярно проводили клинико-лабораторное обследование (анализы крови и мочи, бактериологический посев мочи, оценка парциальных функций почек и др.), инструментальные исследования (УЗИ почек, по показаниям — экскреторная урография, микционная цистоуретрография, цистоскопия, урофлоуметрия).

У всех детей проводилось исследование в крови уровней естественных ауто-АТ к белкам паренхимы почек методом специализированного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием сертифицированных тест-систем ЭЛИ-Тест (МИЦ «Иммункулус», Москва). Методом ЭЛИ-Нефро-Тест определяли содержание естественных ауто-Ат класса IgG к белкам паренхимы почек: KiM-05-40 (анионный белок мембранной фракции почек с молекулярной массой около 40 кД), KiM-05-300 (анионный белок мембранной фракции почек с молекулярной массой около 300 кД), KiS-07-120 (сильно анионный белок цитоплазматической фракции почек с молекулярной массой около 120 кД).

У большинства новорожденных детей (35-62,5 %) на 5-6 дни был выявлен нормальный физиологический уровень естественных ауто-Ат в крови ко всем трем почечным антигенам. Повышенный патологический сывороточный уровень ауто-АТ к антигенам почечной ткани отмечался у 21 ребенка (37,5 % от общего числа новорожденных). В контрольной группе детей отклонений в уровнях естественных нефротропных ауто-АТ выявлено не было.

Установлено, что среди детей с патологическим уровнем нефротропных ауто-Ат (n=21) повышение уровней всех трех исследуемых нефротропных ауто-АТ (KiM-05-40, KiM-05-300, KiS-07-120) было у 15 (71,4%); у 4 (19,0 %) детей было повышено содержание двух ауто-АТ (к одному из мембранных антигенов KiM-05-40 или KiM-05-300 и ауто-АТ к цитоплазматическому антигену KiS-07-120); у 2 (9,5 %) детей отмечалось повышенное содержание ауто-АТ только к цитоплазматическому антигену KiS-07-120. Дети с избыточным сывороточным содержанием трех или двух нефротропных ауто-АТ родились, в большинстве случаев (17 из 19), у матерей с гестационным пиелонефритом, 2 — от матерей с воспалительными заболеваниями органов малого таза, причем у них еще антенатально были обнаружены пороки развития почек (с помощью УЗИ). Данные корреляционного анализа, выявили прямую достоверную взаимосвязь ($r=0,68$ $p<0,05$) между повышением естественных нефротропных ауто-АТ у новорожденных и обострением гестационного пиелонефрита у матери.

По достижении 6-месячного возраста было проведено повторное определение всех классов ауто-Ат. Известно, что к этому возрасту материнский пул нефротропных ауто-Ат прак-

тически полностью элиминируется из организма ребенка. Нами было установлено, что 94,7 % детей, у которых при рождении регистрировалось повышение уровня трех или двух ауто-АТ к антигенам почек (n=19), к 6-месячному возрасту сохраняли повышенную продукцию этих же ауто-АТ. Более того, было установлено, что к 6 месяцам общая численность детей с повышенным содержанием сывороточных аутоантител к тканям почек еще более возрастала, к этому сроку они выявлялись более чем у половины (30 детей) исследуемой группы (53,6 %). Нами выявлена прямая корреляция между содержанием естественных нефротропных ауто-Ат, обнаруженных у одних и тех же детей в периоде новорожденности и в возрасте 6 месяцев ($r = 0,91$; $p < 0,05$). Структура повышения ауто-АТ изменилась, увеличилась доля детей с высокими уровнями ауто-АТ ко всем трем определяемым антигенам почек, с 71,4% до 83,3%.

В ходе дальнейшего мониторинга за детьми был отмечен прогрессивный рост частоты заболевания. Так, если к 6 мес. ни один ребенок не болел пиелонефритом, то к первому году жизни пиелонефрит был диагностирован у 6 детей (10,7%), к 1,5 годам — у 9 (16,0%), а к 2 годам жизни — уже у 13 детей (23,2%), к трехлетнему возрасту 19 детей (33,9%) имели диагноз ПН. Все заболевшие дети характеризовались исходно повышенным сывороточным содержанием двух или трех нефротропных ауто-АТ как при рождении, так и в 6-месячном возрасте. Важно, что среди детей с нормальным уровнем нефротропных ауто-Ат как при рождении, так и при повторном обследовании в 6 месяцев, заболевших ПН за период наблюдения не было.

Следует отметить, что значения нефротропных ауто-Ат были более высокими в период новорожденности, чем в возрасте 6 месяцев, причем, как правило, это сочеталось с низкими значениями естественных ауто-Ат к ДНК и Fc-фрагментам Ig. На наш взгляд, повышенное содержание нефротропных ауто-Ат у новорожденных детей из группы высокого риска может быть обусловлено трансплацентарным поступлением естественных ауто-Ат той же специфичности, продуцируемых в организме матерей детей данной группы (с гестационным пиелонефритом и ВЗОМТ). Возможно, что в подобных ситуациях имеет место материнский иммунологический импринтинг, посредством которого еще до рождения осуществляется своего рода программирование (настройка) особенностей иммунного реагирования ребенка. Не исключено, что этот феномен лежит в основе ряда форм врожденной патологии (по всей вероятности, не только почечной).

Результаты исследования уровней нефротропных ауто-Ат у детей в период новорожденности и в 6 месяцев показали, что патологическая продукция органоспецифических нефротропных аутоантител у одних детей, начавшись еще во внутриутробном периоде, в дальнейшем сохранялась. У части детей с нормальными показателями нефротропных ауто-Ат при рождении она появлялась позже, к 6 месяцам жизни. В обоих вариантах повышенная патологическая продукция почечных ауто-Ат являлась предшественником развития патологического процесса в почках. При анализе клинико-анамнестических данных в группе детей с повышением ауто-АТ к почечным антигенам отягощенный акушерский анамнез, гестозы, врожденные пороки мочевой системы у детей встречались с большей частотой. Более того, отягощенный акушерский анамнез женщины имел прямую корреляцию с гестационным пиелонефритом ($r=0,44$; $p<0,05$). В свою очередь у женщин с отягощенным акушерским анамнезом в 90% случаев имелись нарушения иммунорегуляции беременности, которые негативно отражаются на развитии плода и формировании его собственного образа иммунной системы [7, 8]. Таким образом, отягощенный акушерский анамнез, нарушение иммунорегуляторных механизмов беременности, гестационный пиелонефрит представляют собой взаимосвязанные патологические процессы, которые могут приводить к нарушению продукции естественных нефротропных ауто-Ат матери и плода. Исходя из этого, выявленные аутоиммунные нарушения в организме ребенка (нарушение продукции естественных нефротропных ауто-АТ) могут возникать вследствие развития пиелонефрита во время беременности у матери и взаимосвязаны с течением беременности и, в целом, с состоянием иммунной системы матери.

Второй этап исследования заключался в изучении уровней естественных ауто-Ат у детей разных возрастов, больных разными формами пиелонефрита, с различной длительностью заболевания. Анализ анамнестических данных показал, что подавляющее большинство детей с пиелонефритом перенесли воздействие неблагоприятных факторов в антенатальный период в связи с патологией беременности их матерей. У 50% женщин в периоде беременности был гестоз, у 13 матерей (28,2%) отмечалась угроза прерывания беременности. Почти у половины матерей наблюдалось обострение урогенитальной инфекции в периоде беременности (19-41,3%), а обострение хронического пиелонефрита (гестационный пиелонефрит) — у 28 женщин (60,8%). В семейном анамнезе у детей отмечена высокая частота заболеваний органов мочевой системы (63%).

Исследование уровней естественных почечных ауто-Ат у этих детей выявило патологическое повышение уровней всех исследованных ауто-АТ у 30 детей, что составило 65,2% от общего количества обследованных. У остальных 16 детей (34,7%) определялись нормальные (у 5 детей — 10,8%), либо низкие (у 11 детей — 23,9%) значения нефротропных ауто-АТ.

Повышение продукции нефротропных ауто-Ат у детей с разными формами пиелонефрита было различным. Так, у части пациентов были выявлены высокие значения по всем трем исследуемым нефротропным ауто-Ат. Эта группа была самая многочисленная и составила 43,3% от всех детей с повышением нефротропных ауто-Ат. Вторая по величине часть детей (33,3%) имела повышение продукции двух нефротропных ауто-Ат (к одному из мембранных и цитозольному антигену). Третья часть детей (23,3%) была более однородной и малочисленной, у них отмечалось повышение продукции только мембранных ауто-Ат KiM-05-40 и KiM-05-300 (рис. 2).

Повышение всех исследованных нефротропных ауто-Ат (KiS-07-120, KiM-05-40 и KiM-05-300) было выявлено у детей с активными проявлениями хронического вторичного пиелонефрита (ХВПН) и у детей с острым пиелонефритом. Среди детей с повышенным уровнем всех трех нефротропных ауто-АТ у 4 был диагностирован ХВПН обструктивного типа с гидронефротической трансформацией почки, у 5 — ХВПН обструктивно-дисметаболичекого типа с гидронефрозом, у 1 — ХВПН обструктивного типа с диспластической гипоплазией одной почки, у 3 — острый пиелонефрит. Таким образом, длительно текущие рецидивирующие формы ХВПН обструктивного типа с давностью заболевания более 5 лет и период обострения ХВПН обструктивного типа (давность заболевания не более 1 года) характеризовались максимальными проявлениями в виде повышения всех трех исследуемых нефротропных ауто-Ат. Причем четверть больных с повышением всех трех нефротропных ауто-Ат имела острый пиелонефрит.

Повышение уровня двух нефротропных ауто-Ат к мембранному и цитозольному антигенам почек было характерно для острого пиелонефрита и ХВПН обструктивно-дисметаболического и дисметаболического типа, причем не отмечалось грубого нарушения структуры почек — гидронефротической трансформации почек, дисплазии, а нарушение уродинамики было связано с НДМП.

Повышение двух нефротропных ауто-АТ к мембранным антигенам почки (KiM-05-40 и KiM-05-300) было выявлено выявлено у 7 больных (23,3%). Из них 2 ребенка с ХВПН обструктивного типа с гидронефрозом, 2 — ХВПН обструктивного типа с полным или неполным удвоением чашечно-лоханочной системы почки, 3 — ХВПН обструктивно-дисметаболического типа с гидронефрозом. Большая часть (6-85,7%) детей имели давность заболевания от 1 до 5 лет, и 2 ребенка с пиелонефритом более 5 лет. Важно, что повышение продукции только мембранных нефротропных ауто-Ат выявлялось у детей только с обструктивными или обструктивно-дисметаболическими ХВПН, осложненными гидронефрозом, аномалиями строения почек, с длительными, затяжными, рецидивирующими течением, то есть характеризовало глубокие структурные нарушения почки.

Опираясь на вышеперечисленные данные, можно сделать вывод, что повышенная продукция естественных нефротропных ауто-Ат к мембранным антигенам почек является маркером более глубоких структурно-функциональных нарушений в клетках почки и сопутствует процессам более тяжелым, затяжным, рецидивирующим и длительно текущим. Наличие же среди естественных нефротропных ауто-Ат повышенной продукции цитозольных ауто-Ат свидетельствует о ранних стадиях заболевания пиелонефрита, характеризующихся больше функциональными, вероятно, обратимыми процессами.

При наблюдении в течение последующих 2 лет за больными, имевшими повышенное содержание всех трех нефротропных ауто-АТ, рецидивы заболевания были отмечены у 77% детей. У детей из группы с повышением ауто-Ат к двум мембранным антигенам почек процесс рецидивировал в 71,4% случаях, среди детей с повышением уровня нефротропных ауто-Ат к двум (мембранному и цитозольному) антигенам почек количество рецидивов было меньше — лишь у 30% . Таким образом, повышение продукции естественных нефротропных ауто-Ат к трем (мембранным и цитозольным) или только к мембранным почечным антигенам в большинстве случаев предшествовало (или сопутствовало) рецидивированию пиелонефрита.

Следует отметить, что результаты наших исследований совпадают с предположениями и выводами A. Notkins [13], обосновавшего положение о том, что естественные ауто-Ат могут быть весьма информативными предикторами различных заболеваний и синдромов (не только аутоиммунных). При этом изменения в содержании органоспецифических естественных ауто-Ат в большинстве случаев на месяцы и годы опережают клиническую манифестацию соответствующих форм патологии.

Таким образом, обнаружение повышенного содержания естественных нефротропных ауто-Ат позволяет выявлять патологические изменения в органах мочевой системы еще на доклиническом уровне, что особенно важно для детей с высоким риском развития пиелонефрита, а также прогнозировать вероятность развития рецидивов заболевания у пациентов с уже манифестировавшим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полетаев А.Б. Система естественных аутоантител как «зеркало» функционально-метаболического состояния организма. Материалы 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». М., 2005. с. 86-88.

2. Полетаев А. Б., Алферова В. В. и др. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы. Нейроиммунология 2003; 1: 11-17.

3. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. С. 74-82.

4. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). М.: Медицина, 2002. С. 27-31.

5. Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология. Избранные лекции. М.: ООО «МИА», 2007. 184 с.

6. Полетаев А. Б., Будыкина Т.С., Морозов С. Г. и др. Инфекция матери как причина патологии плода и новорожденного. Аллергология и иммунология 2001; 2: 110-116.

7. Полетаев А.Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины. Медицина XXI век 2008; 2(11): 84 – 91.

8. Симонова А.В. Новые подходы к оценке иммунного статуса при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях человека. Материалы 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». 2005. С. 91-92.

9. Сучков С.В., Шогенов З.С., Хитров А.Н. и др. Постинфекционный аутоиммунный синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической иммуногенодиагностики. Терапевтический архив 2007; 4: 71-76.

10. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы. Медицина XXI век 2008; 4(13): 10 – 20.

11. Alarcon-Segovia D., Liorente L. Antibody penetration into living cells. III. Effect of antiribonucleoprotein IgG on cell cycle of human periferal blood mononuclear cells. Clin. Immunol. Immunopathol. 1982; V. 23: 1: 22-23.

12. Cohen I.R. Perspectives on autoimmunity. 1988. CRC Pr(L)c, p. 3-27.

13. Cohen I. R. The immunological homunculus speaks in microarray. 1st Moskow International Conference. Natural autoimmunity in physiology and pathology abstracts. 2005. p.13.

14. Leslie D., Notkins A.L., Lipsky P. Autoantibodies as predictors of disease. J. Clin. Invest. 2001; Vol. 108: 10: 1417-1422.

15. Notkins A. L., Lernmark A., Leslie D. Autoantibodies as diagnostic and predictive markers of autoimmune disease. Autoimmunity 2004; Vol. 37: 4: 251-368.

16. Notkins A. L. New predictors of disease. Scientific American 2007; v. 296: 3: 72-80.

17. Notkins A. L. Polyreactive antibodies are a major component of the natural antibody repertoire. 2nd Moscow Int. Conference “Immunophysiology: natural autoimmunity in physiology and pathology”. 2008. P. 149-155.

18. Pollard Kenneth Michael. Autoantibodies and Autoimmunity: Molecular mechanisms in health and disease. John Willey&Sons Inc. 2006. P. 608.

194. Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus). Autoimmunity Review 2003; 2, 5: 264-271.

19. Poletaev A.B., S.G.Morozov, N.K.Vabyschevich, O.F.Serova, T.A.Lobova - Natural autoantibodies and embryo/fetus development in humans. 7th Int. Conf. “Human Antibodies & Hybridomas” 1999, Edinburgh. p. 29.

20. Poletaev A.B., Vladimir L. Stepanyuk, M. Eric Gershwin - Integrating immunity: The immunculus and self-reactivity. Journal of Autoimmunity 2008; 30: 68-73.

21. Shoenfeld Y. Autoantibodies: Predictive, Pathogenic and protective. 1st Moscow International Conference, Natural autoimmunity in physiology and pathology abstracts 2005. p.44-45.

22. Shoenfeld Y., Rose N.R., Infection and autoimmunity. Tel Aviv, Elsevier B. V., 2004. 268 p.

23. Sedlacek H.H., Gronski P., Hoffstactler T. The biological properties of IgG and its spill products F(ab) and Fc. Klin,Woche scbr. 1983; V. 61: 1S: 729-736.

24. Zachou K., Rigopoulou E., Dalekos G. N. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. J. Autoimmune Dis. 2004; 1 (1): 2.

25. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. Pathophysiology (Elsevier) 2008; v.15: 3: 191-207.