

го звена иммунитета. В целом картина изменений иммунного статуса при ХВДП отличалась сочетанием аутоиммунных проявлений с признаками иммунодефицита.

Вопросы оценки и интерпретации полученных при иммунологических исследованиях данных у пациентов с аутоиммунными полиневропатиями до сих пор остаются предметом дискуссий [6, 7, 8, 10]. Это связано со сложностью отбора пациентов для исследования в связи с «наслоением» эффекта проводимой терапии, особенно кортикостероидов, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина, варибельностью полученных данных. Однако проведение иммунологических исследований продолжает оставаться актуальным, особенно в свете развития нейроиммунологии как отдельной отрасли. Комплексная оценка и анализ иммунного статуса больных с учетом особенностей течения и различных клинических вариантов СГБ и ХВДП позволяет уточнить патогенез их развития, что необходимо для обоснованного подхода к лечению аутоиммунных полиневропатий. Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о гетерогенном характере изменений иммунного статуса у больных различными формами СГБ и ХВДП. С другой стороны, для каждой из рассматриваемых форм аутоиммунных полиневропатий была получена уникальная картина изменений фенотипического состава лимфоцитов крови и гуморального звена иммунитета. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о связи изменений иммунного статуса при ОВДП с перенесенным ранее инфекционным заболеванием в совокупности с чертами дисрегуляции и признаками иммунодефицита в системе клеточного звена иммунитета. Иммунный статус больных аксональными формами СГБ характеризуется выраженной активацией гуморального иммунитета, повышенной продукцией иммуноглобулинов и ЦИК. Особенностью изменений иммунного статуса больных ХВДП, как уже отмечалось, является сочетание аутоиммунных проявлений с признаками гуморального иммунодефицита.

Представляют интерес впервые полученные данные о значимом повышении лишь у больных аксональными формами СГБ содержания клеток Т-NK – минорной субпопуляции лимфоцитов с еще мало изученными свойствами. По данным С.В. Хайдукова [1, 5], содержание их в периферической крови в норме не превышает 3%. Особенностью Т-NK-клеток является экспрессия инвариантного Т-клеточного рецептора, который распознает гликолипидный антиген в комплексе с неклассической молекулой МНС I класса

– CD1d. Кроме того, Т-NK регулируют продукцию важнейших цитокинов и сами продуцируют их, направляя течение иммунных реакций. Численность этих клеток при различных видах патологии мало изучена, однако предполагается их связь с аутоиммунными процессами. Возможно, что при аксональных формах СГБ повышение в крови содержания Т-NK-клеток, как и активация гуморального иммунитета, связаны с реакцией иммунной системы на некоторые ранее скрытые антигены гликолипидной природы. В качестве такого гликолипидного антигена, вероятно, выступают ганглиозиды периферических нервов, т.к. продукция антител к ним является доказанным фактом в патогенезе аксональных форм СГБ [6, 7].

Таким образом, изучение состояния иммунитета позволяет уточнить некоторые стороны патогенеза различных форм острых и хронических аутоиммунных полиневропатий, что дает возможность в перспективе более обоснованно использовать методы иммунокорригирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. Челябинск, 2008. С.195.
2. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
3. Пирадов М.А. Синдром Гийена – Барре. М.: Интермедика, 2003.
4. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология естественных киллеров. М.: Медицина, 2005.
5. Хайдуков С.В. Многоцветный анализ в проточной цитометрии для медико-биологических исследований: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2008.
6. Kusunoki S., Kaida K., Ueda M. Antibodies against gangliosides and ganglioside complexes in Guillain – Barré syndrome: new aspects of research // Biochim. Biophys. Acta. 2008. V.1780, No.3. P.441-444.
7. Kusunoki S. Immune-mediated neuropathies // Rinsho Shinkeigaku. 2009. V.49, No.11. P.956-958.
8. Mäurer M., Toyka K.V., Gold R. Cellular immunity in inflammatory autoimmune neuropathies // Rev. Neurol. (Paris). 2002. V.158, No.12. Pt.2. P.7-15.
9. Petzold A., Brettschneider J., Jin R. et al. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain – Barré syndrome // Muscle Nerve. 2009. V.40. P.42-49.
10. Radziwill A.J., Kuntzer T., Steck A.J. Immunopathology and treatments of Guillain-Barré syndrome and of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Rev. Neurol. (Paris). 2002. V.158, No.3. P.301-310.

РОЛЬ ДРОЖЖЕПОДОБНОГО ГРИБА РОДА CANDIDA В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

С.Н. Шатохина¹, В.Н. Шабалин²

¹ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

²Филиал РГМУ «Научно-клинический центр геронтологии» (Филиал РГМУ НКЦ геронтологии), Москва

Обращение ведущих нефрологов страны к новым диагностическим технологиям связано со значительным увеличением числа больных, которым по клинической картине заболевания ставится диагноз «гломерулонефрит». Исследования мочи больных методом клиновидной дегидратации показали, что в фациях мочи определялись массивы спор дрожжеподобного гриба. При этом назначение стероидов для лечения предполагаемого гломерулонефрита приводило к массовой диссеминации клеток гриба и повышению тяжести течения заболевания. Оказалось, что за мнимой картиной гломерулонефрита часто скрывается спорная форма хронического кандидоза органов мочевой системы.

Ключевые слова: хронический кандидоз органов мочевой системы, гломерулонефрит, дифференциальная диагностика, метод клиновидной дегидратации мочи.

ROLE OF THE YEAST-LIKE CANDIDA FUNGUS IN DEVELOPMENT OF RENAL PATHOLOGY

S.N. Shatochina¹, V.N. Shabalin²

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

²Research-and-Clinical Center of Gerontology, Moscow

Addressing of the leading state nephrologists to the new diagnostic technology is associated with significant increasing of the number of patients whose diagnosis according to clinical characteristics of the disease is glomerulonephritis. Patient urine investigation using method of sphenoid dehydration showed that in urinary faciae there were spore masses of the yeast-like fungus. Moreover, steroid prescription for treatment of supposed glomerulonephritis led to the massive dissemination of fungal cells and aggravation of the disease course. It has appeared that the imaginary picture of glomerulonephritis hides behind itself a spore form of chronic candidosis developing in the urinary organs.

Key words: chronic candidosis of the urinary organs, glomerulonephritis, differential diagnosis, method of sphenoid dehydration of urine.

В последние два десятилетия в нефрологических (терапевтических) клиниках страны наблюдается увеличение числа больных с диагнозом «гломерулонефрит». При этом диагностика данного заболевания базируется, в основном, лишь на клинической картине (протеинурия свыше 3 г/л, отеки, артериальная гипертензия), хотя основным критерием постановки гломерулонефрита остается пункционная биопсия почки. Вместе с тем, исследование биоптата почки ограничено в связи с высоким риском развития осложнений, вследствие чего пункционной биопсии подвергается лишь 7-12% больных [1, 2, 3].

Изучение морфологической картины мочи методом клиновидной дегидратации [6] показало возмож-

ности получения качественно новой диагностической информации. Это касается выявления процесса камнеобразования в почках и степени его активности (Литос-система), процесса склерозирования почечной ткани, острого кандидоза органов мочевой системы, маркеров стадий хронического пиелонефрита, гломерулонефрита и других состояний [7]. Ведущие нефрологи России, участвующие в поиске новых критериев диагностики некоторых заболеваний органов мочевой системы с помощью новой технологии, основанной на морфологическом анализе биологических жидкостей, констатируют наличие частой ложноположительной диагностики гломерулонефрита, в связи с чем у больных с поставленным диагнозом этого заболевания

применение стероидных препаратов не приносит ожидаемого эффекта.

На основании договора о совместных клинических исследованиях между МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Филиалом РГМУ НКЦ геронтологии и ММА им. И.М. Сеченова была поставлена задача – изучить особенности морфологической картины фаций мочи у больных с клинически установленным диагнозом «гломерулонефрит» и выяснить истинные причины развития тяжелого патологического процесса в почках.

На рис. 1 представлена типичная фация мочи здорового человека, поверхность которой полностью заполнена анизотропными кристаллами солей.

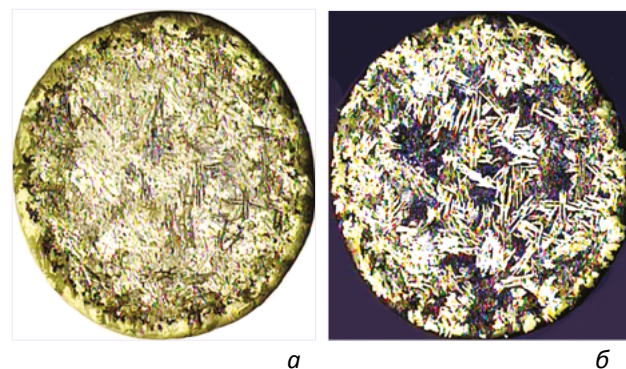


Рис. 1. Фация мочи здорового человека в обычном (а) и поляризованном свете (б). $\times 12$

На первом этапе с помощью метода клиновидной дегидратации исследовали фации мочи больных гломерулонефритом нефрологического (терапевтического) стационара, получающих стероиды в составе комплексной терапии. Результаты проведенных исследований показали, что у части больных в фациях мочи выявлялись фрагменты «размытых» спор коричневатого цвета, вокруг которых по всей фации определялось множество клеток гриба рода *Candida* (рис. 2).

Следующим этапом были исследованы фации мочи больных с клинически установленным диагнозом «гломерулонефрит» до начала лечения. На рис. 3 представлена типичная картина фации мочи, которая характеризовалась наличием спор дрожжеподобного гриба рода *Candida*, плотно упакованных в виде гроздей винограда. Такая картина свидетельствовала о том, что патология почек была вызвана споровой формой хронического кандидоза, при этом назначение стероидов для лечения предполагаемого гломерулонефрита привело к массовой диссеминации клеток гриба и увеличению тяжести течения заболевания. Совместное с клиницистами обсуждение полученных результатов позволило прийти к заключению, что за мнимой картиной гломерулонефрита часто скрывается споровая форма хронического течения кандидоза органов мочевой системы.

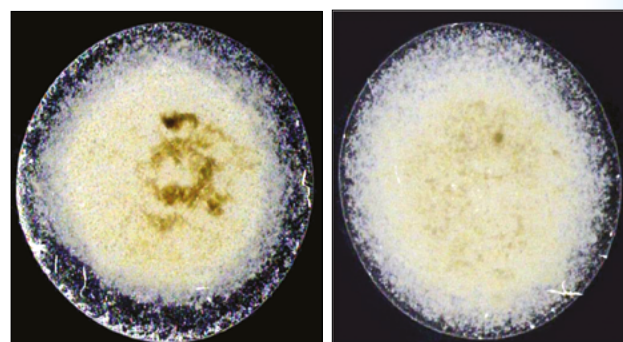


Рис. 2. Фации мочи (а, б) и фрагмент фации (в) больного с ошибочным диагнозом «гломерулонефрит» на фоне терапии преднизолоном. Видны «размытые» фрагменты спор гриба рода *Candida* и масса клеток гриба. Кристаллы солей отсутствуют. Микроскопия в поляризованном свете. $\times 12$

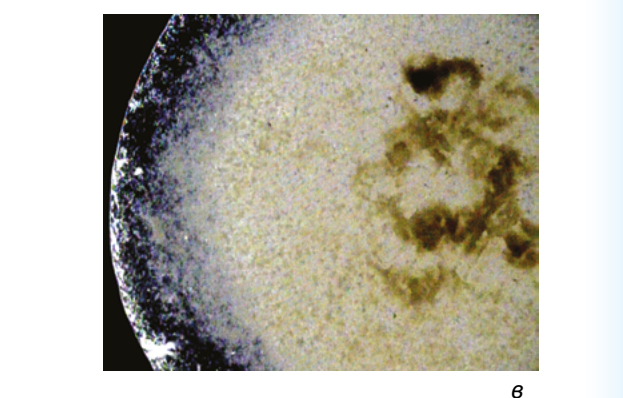


Рис. 3. Фация мочи (а) и ее фрагмент (б) больного А., 26 лет, после курса лечения по поводу инфекции мочеполового тракта. Кристаллы солей отсутствуют. Споры гриба рода *Candida* желто-коричневого цвета в виде гроздей. а – $\times 12$; б – $\times 100$

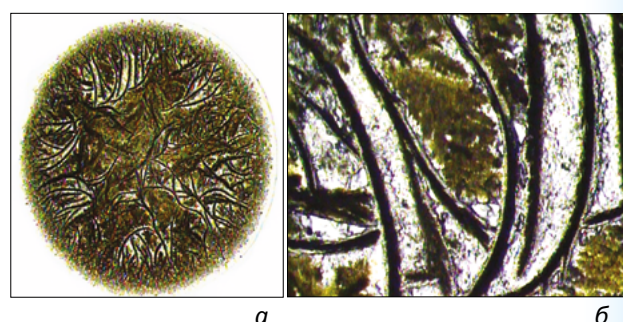


Рис. 4. Споры гриба рода *Candida* желто-коричневого цвета в виде россыпей: а – $\times 40$; б – $\times 60$

Все наблюдавшиеся больные с хронической патологией почек периодически принимали антибактериальные препараты без назначений врача. У части молодых мужчин, имеющих в качестве сопутствующего заболевания хронический простатит, высокая степень протеинурии и утяжеление общего состояния наступало после назначенного дермато-

венерологом комплексного лечения, включающего антибиотики.

Распространение кандидоза в XXI в. – результат чрезмерного применения антибиотиков, длительного лечения цитостатиками и иммунодепрессантами, широкого использования гормональных контрацептивных средств и других лекарственных препаратов. Кроме того, значительную роль сыграли также экологические (радиация, химические загрязнения) и социальные факторы (наркомания, половая распущенность, низкое качество, модификация и фальсификация продуктов питания).

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенной микрофлоре, они обитают на слизистых оболочках мочеполовой системы при различных патологических состояниях, а также могут выявляться у практически здоровых людей. При снижении иммунологической защиты динамическое равновесие между макроорганизмом, условно-патогенными грибами, бактериальной и вирусной флорой нарушается, развивается дисбиоз (дисбактериоз, кандидоз). Штаммы *C. albicans*, выделенные от больных кандидозом, отличаются от штаммов здоровых лиц более выраженными патогенными свойствами. Псевдомицелий гриба перфорирует слизистую мочевыводящих путей и обеспечивает ему широкую колонизацию и длительное размножение, что приводит к хроническим формам кандидоза.

Существующие методы лабораторной диагностики кандидоза не всегда дают убедительные результаты, и главным диагностическим ориентиром до сих пор остается клиническая картина. Несовершенство методов диагностики микотической инфекции приводит к позднему выявлению грибкового поражения органов и систем, несвоевременному назначению этиотропной терапии и развитию рецидивирующих форм кандидоза. Выявленные нами причины возникновения тяжелой почечной патологии, связанной с грибковой инфекцией, заставили нас провести более широкие исследования по ее выявлению в органах мочевой системы у пациентов с хроническими заболеваниями почек без клинических признаков гломерулонефрита.

Были обследованы 568 больных с хроническими заболеваниями органов мочевой системы и отрицательным результатом культурального посева на наличие грибковой инфекции. Возраст больных составлял от 4 до 78 лет. При этом в фациях мочи были выделены четыре основных морфологических признака проявления гриба рода *Candida* в неактивном состоянии:

- споры желто-коричневого цвета;
- бобовидные споры черного цвета;
- частично закристаллизованные колонии;
- морщины, складчатость.

Споры желто-коричневого цвета могли определяться по всей поверхности фаций мочи (рис. 4). У 29% обследованных, которые периодически принимали комплексное лечение, включающее антибиотики,

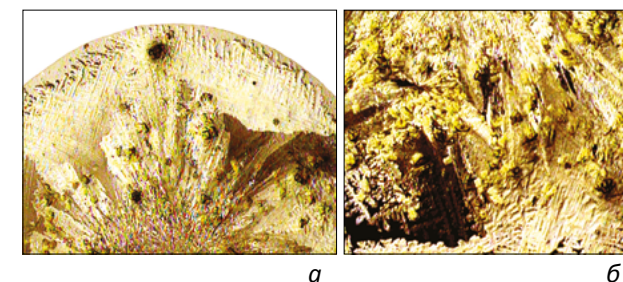


Рис. 5. Фрагмент фации мочи с наличием бобовидных спор. $\times 100$

были выявлены споры желто-коричневого цвета. У всех больных с наличием спор гриба в фации мочи отмечалась протеинурия.

Бобовидные споры черного цвета (рис. 5) выявлялись редко: в 1% случаев. Как правило, эти больные имели длительный стаж хронического пиелонефрита и признаки хронической почечной недостаточности (один больной находился на гемодиализе).

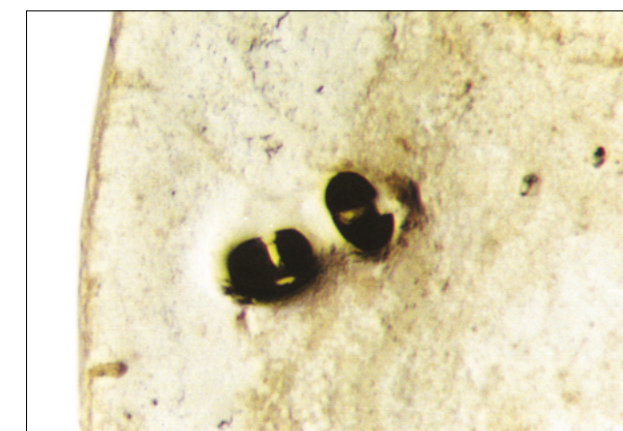


Рис. 6. Фация мочи здорового человека в обычном (а) и поляризованном свете (б). $\times 12$

Значение бобовидных спор до конца не установлено, однако при исследовании морфологической картины других видов биологических жидкостей такие споры были выявлены в сыворотке крови больных, перенесших кандидозную септицемию, а также в спинномозговой жидкости больных, перенесших кандидозный менингоэнцефалит. По-видимому, наличие данного вида спор указывает на тяжелое течение кандидозной инфекции.

Частично закристаллизованные колонии гриба у обследованных нами больных выявлялись в 7% случаев. Для идентификации колоний среди кристаллов солей в фациях мочи требуется определенный навык, так как их распознавание у взрослых людей представляет значительные трудности. Так, на рис. 6,а представлены четкие колонии гриба в фации мочи ребенка, перенесшего ранее острый кандидоз, а на рис. 6,б – частично

закристаллизованные колонии в фации мочи взрослого пациента.

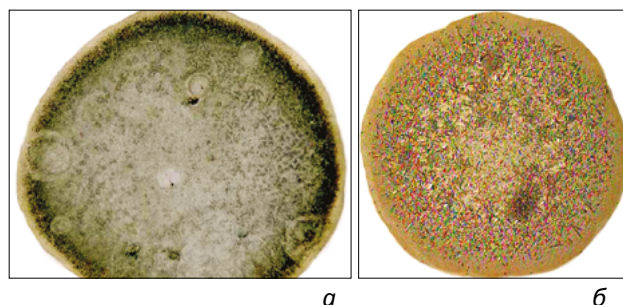


Рис. 6. Фации мочи с колониями гриба рода *Candida*: а – трехмесячного ребенка, перенесшего острый кандидоз в периоде новорожденности; б – взрослого с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии. $\times 12$

На рис. 7 демонстрируются различные виды колоний: у ребенка – в неактивной стадии (колония с замкнутым валиком по периферии и отсутствием вегетации клеток гриба); у ребенка с активной вегетацией клеток из внутреннего содержимого колонии через перфорацию ее стенки ростковой трубкой; у взрослого – частично закристаллизованная.

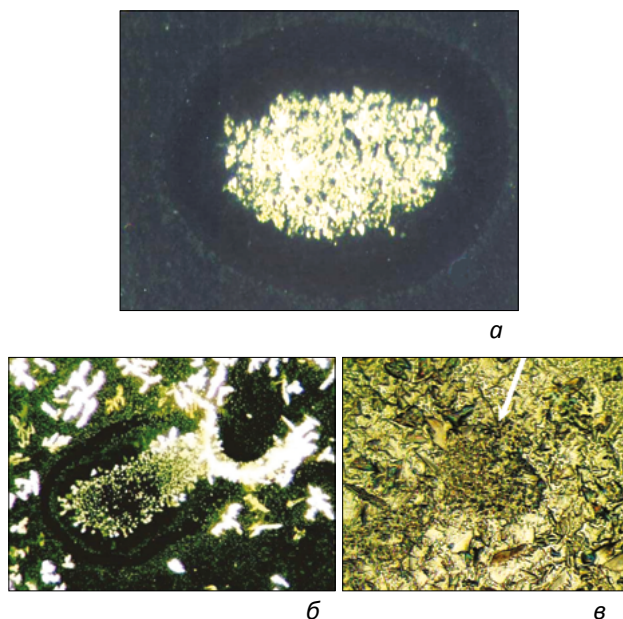


Рис. 7. Фрагменты фаций мочи с колониями гриба рода *Candida*: а – с замкнутым контуром; б – в состоянии вегетации клеток; в – частично закристаллизованная (стрелка). Микроскопия в поляризованном свете. $\times 90$

Факт наличия колоний гриба рода *Candida* в морфологической картине фаций мочи взрослых людей должен оцениваться в качестве диагностического признака хронического кандидоза. Так, у пациентов с хроническим течением воспалительных заболеваний органов мочевой системы возникновение рецидива за-

болевания обусловлено не только активизацией патогенных бактерий, но и грибковой микрофлорой, значительно отягчающей течение воспалительного процесса.

Определение состава химических элементов и их процентное распределение по площади колонии гриба (метод рентгеноспектрального микроанализа) показало, что в стенках колоний содержание элементов кальция в 4 раза, а фосфора в 2 раза превышало их концентрацию в центральной части колоний. То есть на создание «оборонительного рубежа» колоний (таких колоний 5-7 в каждой фации, сформированной лишь из 20 мкл мочи!) гриб изымает из жизнедеятельности организма значительное количество кальция и фосфора, что, безусловно, неблагоприятно сказывается на плотности костной ткани. Таким образом, хроническое течение кандидоза органов мочевой системы можно рассматривать как одну из причин развития остеопороза.

Выявленные в фациях мочи у 53% обследованных «морщины» и «складчатость» свидетельствуют о присутствии патогенных продуктов жизнедеятельности гриба рода *Candida* в органах мочевой системы, способных вызывать хроническую интоксикацию и снижение общей сопротивляемости организма (рис. 8).

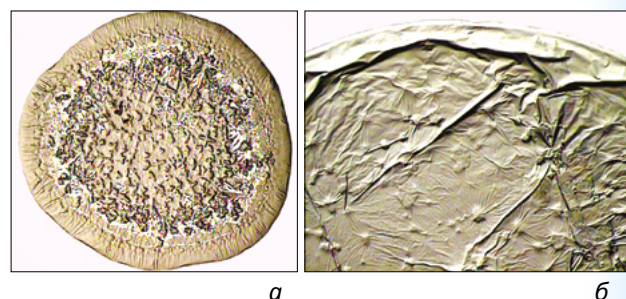


Рис. 8. Фация и фрагмент фации мочи больного хроническим воспалительным процессом органов мочевой системы: а – складчатость по периферии фации ($\times 12$), б – «морщины» в виде «сжатой фольги» ($\times 60$)

Отсутствие положительных результатов по выявлению гриба рода *Candida* при культуральном посеве мочи исключало настороженность клиницистов в отношении данной инфекции. В результате роль патогенных грибов в патогенезе хронической патологии почек становилась всё более значимой. Отсюда следует необходимость более широкого использования метода клиновидной дегидратации мочи для диагностики грибковой инфекции как единственного метода, способного выявлять реальную картину патогенетической ситуации.

Таким образом, морфологический анализ мочи методом клиновидной дегидратации позволяет:

- проводить скрининговые обследования больных с хроническими заболеваниями почек с целью выявления грибковой инфекции как этиологического фактора;

- выявлять спорную форму хронического кандидоза у больных с клиническими признаками гломерулонефрита;
- устанавливать спектр ранее неизвестных маркерных структур, чётко указывающих не только на наличие грибковой инфекции, но и на характер её течения и взаимоотношения с макроорганизмом;
- оценивать эффективность проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 384 с.

2. Нефрология / под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 688 с.
3. Нефрология: Руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. 2-е изд. М.: Медицина, 2000. 688 с.
4. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при бактериальных инфекциях. М.: Медицина, 1979. 254 с.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М.: Трида-Х, 2000. 472 с.
6. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом, 2001. 303 с.
7. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (Литос-система): новая медицинская технология. М., 2009. 80 с.