болические нефропатии диагностировали у 12,8% (56) детей. Гломерулонефрит был выявлен у 5,5% (24), фосфат-диабет — у 4,4% (19), мочекаменная болезнь — у 3,9% (17), интерстициальный нефрит — у 2,5% (11). У 13 больных (3%) были выявлены различные аномалии развития ОМС (удвоение чашечно-лоханочной системы, гипо/аплазии, сморщивание почек и др.). Следует отметить, что у 40% детей была выявлена кристаллурия разной степени выраженности, причем этот показатель из года в год имеет тенденцию к росту.

Анализ структуры нефропатий у детей за 2000—2002 гг., по данным обращаемости в Республиканский детский нефрологический центр, показал следующее. За 3 года через нефрологический центр прошли 2471 больных детей с патологией ОМС из разных регионов Таджикистана. В структуре нефропатий первое место занимали микробно-воспалительные заболевания ОМС. У 36,8% поступивших больных был диагностирован пиелонефрит, причем в 70,5% случаев — вторичные обструктивные и дисметаболические формы. Инфекции нижних отделов мочевого тракта выявлялись у 19,6%. Хронический гломерулонефрит наблюдался у 11,7%, острый гломерулонефрит — у 9,1%, мочекаменная болезнь — у 2% детей. В 2,9% случаев от общего числа детей с заболеванием почек была диагностирована хроническая почечная недостаточность (ХПН). Среди детей с ХПН у 18 отмечалось тубулярное и у 10 — тотальное поражение почек с различной степенью выраженности клинических проявлений. Следует подчеркнуть, что в последние годы среди детей в Таджикистане отмечается тенденция к росту вторичных тубулопатий, связанных с болезнями обмена веществ и имеющих наследственное происхождение. Так, по нашим данным, фосфат-диабет был выявлен у 19,5% детей, что в 5 раз больше, чем в 1990 г.

При анализе факторов риска возникновения болезней ОМС у детей было выявлено, что частота нефропатий в 3 раза выше в семьях, имеющих патологию ОМС, по сравнению с контрольной группой. Установили корреляционную связь между течением беременности и родов у матерей, наследственной отягощенностью, полом и возрастом ребенка, условиями проживания и др. Все дети с заболеваниями ОМС были пролечены в РДНЦ и взяты на диспансерный учет.

Наши наблюдения показывают, что основными причинами роста регистрации наследственной патологии почек у детей в Таджикистане являются увеличение числа близкородственных браков, рост патологии обмена веществ, слабая организация медико-генетической службы, недостаток знаний у значительной части практических врачей в области медицинской генетики, низкая осведомленность населения о возможностях медико-генетического консультирования и недостаточное взаимодействие учреждений ПМСП с медико-генетическим центром.

Таким образом, проведение массовых скринирующих социально-гигиенических исследований даст возможность установить истинную распространенность болезней ОМС, определить факторы риска их возникновения и разработать меры их профилактики на уровне семьи и учреждений ПМСП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология. — Л., 1989. — 456 с.

2. *Эрман М.В.* Болезни мочевой системы у детей, клинико-социальные аспекты: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — СПб., 1996. — 51 с.

3. *Шулутко Б.И.* // Нефрология. — СПб., 2002. — С. 381—464.

4. *Логвинова И.И.* Факторы риска возникновения и хронизации болезней мочевой системы у детей: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — М., 1990. — 44 с.

5. *Рябов С.И.* Нефрология. Руководство для врачей. — СПб., 2000. — 672 с.

© Коллектив авторов, 2004

Е.В. Туш, И.Г. Шиленок, С.Л. Нестеров, И.Ф. Воеводкина

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО НижГМА Минздрава России, МЛПУ ГДКБ № 1, г. Нижний Новгород, РФ

Актуальность проблемы инфекции мочевых путей не снижается на протяжении многих лет. Продолжаются и дискуссии об определении этажности поражения, особенно в случае неяркой, стертой картины заболевания. Серьезный прогноз хронических воспалительных поражений мочевой системы требует поиска новых эффективных способов диагностики и оптимизации терапии. Одним из таких перспективных методов лечения, на наш взгляд, является метод непрямой эндолимфатической (лимфотропной) терапии [1].

Цель исследования — оптимизация способов диагностики и лечения хронических воспалительных процессов мочевыводящей системы у детей.

Работа выполнялась на кафедре госпитальной педиатрии НГМА на базе ДГКБ №1 в 1998—2002 гг. Иммунологические исследования выполняли в иммунологической лаборатории ДГКБ № 1 и НДГБ № 27 «Айболит». Объект исследования — 146 пациентов нефрологического отделения ДГКБ № 1, из них 127 (87%) девочек и 19 (13%) мальчиков.

27 (18%) детей были в возрасте 4—6 лет, 82 (56%) ребенка — в возрасте 7—11 лет и 37 (25%) детей — в возрасте 12—15 лет. В основную группу вошли 106 больных с хроническими воспалительными заболеваниями мочевых путей (222 эпизода госпитализации), в 1-ю группу сравнения — 19 больных острым пиелонефритом (ОП), во 2-ю группу сравнения — 21 больной с неинфекционной патологией мочевой системы (дисметаболическая нефропатия, нейрогенный мочевой пузырь). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей (пациенты травматологического отделения, поступившие на этап реабилитации, не получавшие медикаментозной терапии). В основной группе были выделены подгруппы: 1-я — с редкими (80 больных, 137 эпизодов госпитализации) и 2-я — с частыми рецидивами заболевания (26 больных, 85 эпизодов госпитализации).

Детям проводили стандартное клинико-лабораторное исследование, включавшее в себя данные анамнеза, объективного осмотра, показатели общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, посева мочи на флору, пробу Реберга, Зимницкого, биохимического анализа мочи, урофлоуметрии (портативный урофлоуметр «Nikki»), эхографии, внутривенной урографии, микционной цистографии, осмотр отоларинголога, детского гинеколога, стоматолога, данные цистоскопии (цистоскоп «Olympus»). Средние молекулы мочи определяли по методу Малаховой М.Я., в той же порции 3-часовой утренней мочи определяли содержание γ-глютамилтрансферазы (ГГТ), креатинина и мочевины на биохимическом анализаторе «Hemolayzer 2000» (Human), содержание ГГТ пересчитывали на мг креатинина мочи. Оценка иммунологического статуса включала определение в крови общего количества Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ клеток), уровня IgA, M, G, E, интерлейкина 1 (ИЛ1), интерлейкина 4 (ИЛ4) и фактора некроза опухоли α (ФНОα), спонтанной и индуцированной хемилюминесценции гранулоцитов.

Лимфотропную терапию проводили путем последовательного введения в проекцию паховых лимфатических узлов проводника (гепарин 2500 ЕД либо лидаза 250 Ед), средств, улучшающих лимфодренаж (пентоксифиллин), антибиотика с учетом чувствительности в половинной дозе, вводимой парентерально в течение 10—14 дней 1 раз в сутки.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы «Statgrafics» с использованием критерия Стьюдента, коэффициента Спирмена, критерия χ^2-квадрат, кластерного, дискриминантного анализов.

У больных основной группы было проведено 160 цистоскопий (из них 54 — в динамике), патологии не было выявлено в 11 случаях (6,9%), хронический катаральный цистит выявлен в 31 случае (20,6%), хронический гранулярный — в 118 случаях (73,7%). Воспалительные изменения осадка мочи были у 50% больных с обострением воспаления слизистой оболочки мочевого пузыря (МП), у 25% отмечались изменения гемограммы (относительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ), очевидно связанные с сопутствующим воспалением верхних мочевых путей. Обращает внимание редкая встречаемость таких симптомов, как болезненные мочеиспускания, боли над лобком, поллакиурия (рис. 1). Однако у этих больных отмечались упорные расстройства эвакуаторной функции МП, купировавшиеся по мере стихания воспалительного процесса. Причем отмечается нарастание тяжести нарушений по мере прогрессирования продуктивного воспаления в стенке МП. И если у детей с редкими рецидивами превалировали энурез (44% больных) и поллакиурия (38%), то у детей с частыми рецидивами преобладали дневное недержание мочи (54,5% больных, χ^2 7,82; p=0,006) и редкие мочеиспускания (38%). Дневное недержание мочи, редкие мочеиспускания (гипорефлексия МП) были более характерны для тотального продуктивного воспаления слизистой оболочки МП с выраженными изменениями микроциркуляции и угнетением окислительного метаболизма миоцитов [2]. Склонность к редким мочеиспусканиям сочеталась со склонностью к запорам (χ^2 6,8; p=0,04), что объясняется общностью сегментарного уровня иннервации. В процессе динамического наблюдения (1—5 лет) у леченных детей в целом отмечалось улучшение клинической симптоматики с сохранением соотношения между различными видами расстройств мочеиспускания; дневное недержание мочи в группе детей с частыми рецидивами встречалось по-прежнему в 2 раза чаще (χ^2 4,9; p=0,03). В 1-й группе сравнения недержание мочи отмечалось реже, а высокая частота поллакиурии (53%), вероятно, связана с острым катаральным воспалением слизистой оболочки мочевых путей и соответствующим гиперраздражением рецепторного аппарата. У 30—60% больных отмечалось повышение экскреции оксалатов и уратов с мочой, особенно это было характерно для обострения катарального цистита. Очевидно, раздражение высокими концентрациями солей само по себе приводит к воспалительным изменениям слизистой оболочки МП. Таким образом, клиническая симптоматика, данные лабораторных исследований и цистоскопические находки часто не совпадали, и выраженные изменения слизистой оболочки МП могут не сопровождаться жалобами (особенно если учесть, что многие пациенты и их родители не расценивают редкие мочеиспускания как патологию). Вышесказанное значительно отдаляет сроки специализированного обследования и лечения.

Среди основной группы были выделены обучающая выборка (88 больных) с яркой клинической картиной хронического пиелонефрита (ХП), хронического изолированного цистита (ХЦ) и стойкой клинико-лабораторной ремиссией и диагностическая выборка с неяркой симптоматикой, затрудняющей как топическую диагностику внутри мочевой системы, так и определение активности воспаления (соответственно выбор лечебной тактики). Применение дискриминантного анализа позволило в 90% случаев провести дифференциацию уровня и активности воспаления, используя минимальный объем информации (данные анамнеза, общеклинических анализов крови и мочи, посева мочи и биохимического анализа крови), что позволяет оптимизировать дальнейшее обследование больного с применением инвазивных методов исследования. В наших исследованиях больные ХП не доминируют среди больных хроническими микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы, на их долю приходится всего 13—20% всех эпизодов госпитализации. При ХП отмечается тенденция к снижению как канальцевых (снижение суточного размаха колебаний относительной плотности, снижение ацидогенеза), так и клубочковых (снижение клиренса эндогенного креатинина) функций. У обследованного контингента они не выходили за пределы нормальных значений, но при более детальном обследовании выявляется синдром ферментативной недостаточности канальцевого эпителия (оцениваемого нами по снижению содержания ГГТ мочи), а также накопление эндогенных метаболитов в процессе терапии. Причиной ферментативной недостаточности может явиться истощение канальцевого эпителия в условиях хронического воспаления. Наиболее низкие цифры ГГТ мочи (6—12 МЕ/мг креатинина)

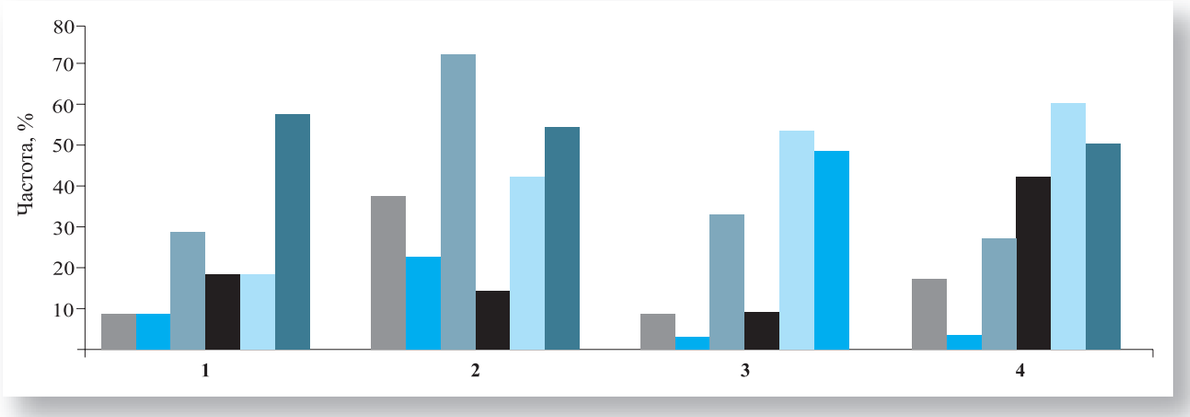

Рис. 1. Клиническая симпоматика при различных эндоскопических вариантах цистита.
1 — отсутствие эндоскопических изменений, 2 — обострение хронического катарального цистита, 3 — обострение хронического шеечного гранулярного цистита, 4 —обострение хронического тотального гранулярного цистита, 1-й столбик — дизурия, 2-й столбик — боль над лобком, 3-й столбик — частые мочеиспускания, 4-й столбик — редкие мочеиспускания, 5-й столбик — дневное недержание мочи, 6-й столбик — ночное недержание мочи.

мы наблюдали у длительно лихорадящих больных. Следует отметить значительное повышение содержания ГГТ мочи при терапии нефротоксичными антибиотиками, особенно аминогликозидами, вероятно вследствие высвобождения цитозольной фракции фермента (рис. 2). Это, по нашему мнению, приводит к снижению функционального резерва нефроэпителия. Учитывая динамику ферментурии, мы не можем рекомендовать использование активности данного фермента в дифференциальной диагностике, однако мониторинг ферментурии необходим для контроля за нефротоксичностью проводимой терапии.

При анализе данных медико-биологического анамнеза не было выявлено значимых факторов, предрасполагающих к частому рецидивированию, за исключением внутриутробной гипотрофии и выявляемой при рентгеноконтрастном исследовании патологии почек (χ^2 3,73; p=0,06).

Для уточнения причин частого рецидивирования было предпринято дополнительное иммунологическое обследование. Для больных с хроническим процессом, особенно с частыми рецидивами, характерен высокий уровень как провоспалительных (ИЛ1 1031,7±484,4 нг/мл; ФНОα 425,1±279,8 нг/мл), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ4 190,4±172,6 нг/мл) крови, свидетельствующий о выходе иммунного ответа за пределы слизистой оболочки на системный уровень. Однако мы не увидели соответствующих реакций эффекторного звена, как клеточного (достоверное снижение CD3+-клеток 30,8±13,6%; p<0,05; CD8+-клеток 18,67±4,27%; p<0,05; тенденция к снижению CD4+-клеток 24,78±11,03%), так и гуморального (Ig в пределах нормальных значений с тенденцией к снижению IgG при редком рецидивировании процесса, у 10% больных — парциальная недостаточность сывороточного IgA) звеньев иммунитета. По нашему мнению, это является приспособительной реакцией организма, помогающей ему сосуществовать с инфекцией вместо элиминации последней с угрозой значительного повреждения тканей. С другой стороны, возможно, что это является отражением неспособности развить полноценный ответ в результате истощения хроническим воспалением. Следует учесть, что снижение содержания хелперной и супрессорно-цитотоксической субпопуляций сопровождается значительным увеличением (в 4—5 раз) числа активированных форм (CD25+-несущие лимфоциты 14,11±4,23%). Настораживает увеличение активности натуральных киллеров (CD16+-клетки), значительно возрастающих в процессе выздоровления у больных с редкими рецидивами (от 17,89±7,72% до 27,10±11,74%; p<0,05). У больных с частыми рецидивами их уровень был стабильно высок. Также выявлено существенное увеличение уровня IgE, что было характерно для обострения процесса, особенно у больных с редкими рецидивами. Учитывая высокий уровень IgE (до 380—440 МЕ/мл) у ряда больных с катаральными формами цистита, представляется вероятной роль аллергического воспаления в генезе данной формы цистита у части больных. Концентрация IgE падала по мере

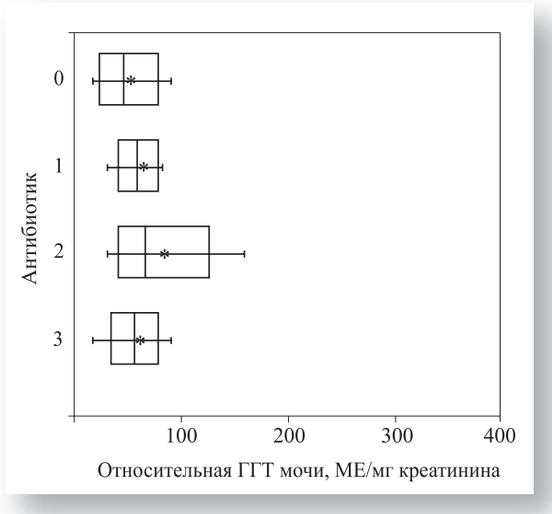

Рис. 2. Содержание относительной ГГТ мочи в зависимости от используемого для лечения антибиотика.
0 — отсутствие антибактериальной терапии, 1 — антибиотик группы пенициллинов, 2 — антибиотик группы аминогликозидов, 3 — антибиотик группы цефалоспоринов; ├─┤ медиана, * среднее значение.

стихания обострения, что свидетельствует о возможности развития у части больных обострения смешанного (бактериально-аллергического) генеза. Растормаживание этих филогенетически более старых механизмов может создавать угрозу развития процессов иммунной деструкции тканей. Следует заметить, что у больных с органными стигмами дисэмбриогенеза, выявляемыми при рентгенологическом обследовании (могущими трактоваться как признаки дисплазии почек), уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ1 и ФНОα) и натуральных киллеров был существенно выше. Не исключено, что первичным является изменение функционирования иммунной системы в условиях постоянного контакта с диспластичной, генетически модифицированной почечной тканью (с развитием толерантности, проявляющейся дефицитом CD4+-клеток), а присоединение инфекции — процесс вторичный. Отмечаются и изменения неспецифического звена иммунитета. Если при редких рецидивах по мере выздоровления способность гранулоцитов продуцировать активные формы кислорода (и соответственно эффективно участвовать в элиминации микроорганизмов) возрастает, то для больных с частыми рецидивами характерно дальнейшее угнетение функции нейтрофилов.

Учитывая вышеизложенное, понятно, что традиционные методы терапии не всегда могут быть успешны, так как недостаточно простой элиминации возбудителя. Под влиянием антибактериальной терапии произойдет элиминация возбудителя, однако сохранятся длительно разрешающееся воспаление в слизистой оболочке МП и соответствующие измененному метаболизму нарушения эвакуаторной функции, что может привести к рецидиву.

Необходимо комплексное восстановление метаболических и иммунологических свойств поврежденной ткани. Перспективным в данном отношении является метод непрямой эндолимфатической терапии, позволяющий улучшить процессы лимфооттока, микроциркуляции и создать условия для репарации поврежденной ткани. Нами было пролечено 12 больных, ранее безуспешно лечившихся традиционными способами, непосредственный эффект был получен у 100% больных. Особенно показательным было резкое сокращение случаев недержания мочи непосредственно на фоне терапии, резистентное к другим методам лечения. Удовлетворительные и хорошие результаты в отдаленном периоде были получены у 70% больных. Частота мочеиспусканий и рефлекторная активность МП приближались к нормальным величинам (χ^2 6,05; p=0,06).

Учитывая гипоиммунное состояние, больным с частым рецидивированием процесса целесообразно проведение иммуномодуляции. Однако мы видим, что стимулирование Т-клеточного звена не показано и, возможно, опасно, поскольку система находится в состоянии неустойчивого равновесия. А вот местная защита явно страдает (раз воспаление на уровне нижних мочевых путей проявляется системным повышением уровня цитокинов). Наиболее целесообразным в таких случаях представляется стимуляция первой линии защиты — макрофагально-моноцитарного звена. Нами с успехом был применен иммуномодулятор такого типа действия — Ликопид. Всего было пролечено 34 больных. Применение Ликопида позволило снизить частоту рецидивов с 37,5% до 20%. В динамике (через 3 месяца после назначения препарата) мы не выявили существенного изменения субпопуляций Т-лимфоцитов, хотя у получавших Ликопид несколько увеличилось общее количество Т-лимфоцитов, снизилось содержание IgM, повысились уровни IgA и IgG, наметилась тенденция к повышению спонтанной и стимулированной хемилюминисценции и функционального резерва нейтрофилов. Выявлялись тенденция к снижению ФНОα и повышение ИЛ4, достоверное повышение уровня гемоглобина (с 127,7±9,9 г/л до 134,4±6,8 г/л) и эритроцитов (с $3{,}9\pm0{,}32\cdot10^{12}$/л до $4{,}2\pm0{,}19\cdot10^{12}$/л; p=0,06), тенденция к повышению сниженного уровня моноцитов (с 3,57±1,95% до 5,00±3,06%; p=0,13).

Таким образом, у больных ХП развивается синдром ферментативной недостаточности канальцевого эпителия, а для ХЦ характерно упорное персистирование нарушений эвакуаторной функции МП. Независимо от топики поражения наблюдается равномерное снижение как хелперной, так и цитотоксически/супрессорной составляющей клеточного иммунитета с увеличением числа активированных форм, сохраняющееся и в ремиссию заболевания; параллельно отмечается активирование системы натуральных киллеров, особенно при дисплазии почечной ткани.

При хроническом часто рецидивирующем воспалительном процессе мочевых путей применение Ликопида позволяет снизить число рецидивов с 37,5% до 20%. При резистентном к традиционному лечению воспалительном поражении мочевого тракта непрямая эндолимфатическая терапия позволяет добиться непосредственных положительных результатов в 100% случаев и отдаленных — в 70% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Левин Ю.М.* Основы лечебной лимфологии. — М., 1986. — 287 с.

2. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря / Под ред. М.Д. Джавад-Заде, В.М. Державина. — М., 1989. — 384 с.