

© А.Ш.Румянцев, Н.С.Гончарова, 2000
УДК 616.613-002-02-092

А.Ш.Румянцев, Н.С.Гончарова

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПИЕЛОНЕФРИТА

A.Sh.Rumyantsev, N.S.Goncharova

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PYELONEPHRITIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, этиология, патогенез.

Key words: urinary tract infections, pyelonephritis, etiology, pathogenesis.

В современных руководствах по нефрологии можно встретить различные определения пиелонефрита (ПН). В связи с этим он попадает то в группу инфекций мочевых путей (ИМП), то в группу интерстициальных поражений почек [22, 70, 75]. Мы придерживаемся традиционных взглядов на данное заболевание: ПН — это неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в лоханочно-чашечной системе почки и ее тубуло-интерстициальной зоне [2].

ПН хорошо знаком практическому врачу. Его распространенность в России достигает 100 человек на 100 тыс. населения [12], а при аутопсиях он выявляется у каждого двенадцатого умершего [3]. Среди больных всех возрастов большинство составляют женщины, соотношение между ними и мужчинами колеблется от 1:3 до 1:30 [13]. Впрочем, частота ПН среди мужчин нарастает после 40 лет, что в большинстве случаев связано с развитием у них доброкачественной гиперплазии предстательной железы [2].

Актуальность проблемы ХП обусловлена не только его широкой распространенностью, но и заметным изменением клинической картины за последние два десятилетия [7]. Значительно увеличилось (в 2–2,5 раза) число латентных форм, редко наступает полная ремиссия и излечение даже малосимптомных форм [7, 12, 17, 27]. Неэффективность терапии необструктивного ПН связана с развитием полиантибиотикорезистентности, наличием L-форм бактерий или реинфекции новым возбудителем, снижением общей резистентности организма [12, 14, 20, 27, 42, 48].

Среди многочисленных факторов, обуславливающих развитие ПН, приоритетное значение имеют биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань и нарушения уродинамики.

Уропатогенные микроорганизмы. Среди возбудителей ПН преобладает грамотрицательная флора, которая высевается, в среднем, в 80% случаев [20]. По данным M.G.Bergeron [27], отмечается постепенное увеличение доли грамположительной флоры (*Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Corinebacterium* группы D2). Так в 1987–1989 гг. при ПН грамположительные бактерии высевались в 28%, а в 1995 г. частота их выделения увеличилась до 32,3%. В целом среди возбудителей ПН лидирует *E.coli*, которая обнаруживается примерно у 80% пациентов [4, 6, 27, 36, 60, 71, 76]. На втором месте, по данным разных авторов, находится *Proteus mirabilis* — 14–16% [20], *Enterococci* — 21% [3], *Klebsiella pneumoniae* — в 12–15% [60].

При неосложненном ПН наиболее часто встречаются: *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *S.saprophyticus*, *S.epidermidis*. При осложненном ПН высеваются *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* [39, 57].

Возрастные особенности заключаются в следующем: среди молодых пациентов наиболее распространенным возбудителем ПН является *E.coli*, у пожилых больных чаще обнаруживаются *Enterobacteriaceae* других групп, *Enterococci* и *Staphylococci* [80]. *Proteus* инфекция довольно часто встречается у мальчиков в возрасте 1–12 лет, а *Streptococcus faecalis* — у пожилых мужчин с гиперплазией предстательной железы [70]. ПН, обусловленный анаэробами, наблюдается при обструкции мочевыводящих путей (МВП) злокачественными опухолями, которые способствуют местному снижению содержания кислорода [70]. Тип возбудителя отчасти определяется тяжестью функциональных нарушений у пожилых, наличием анатомических аномалий

мочеполового тракта, использованием мочевого катетера [80].

ИМП, вызванные *Candida*, в основном наблюдаются у больных с сахарным диабетом, тяжелооболеченных, длительно получающих антибиотики широкого спектра действия, при лечении кортикостероидами, иммунодепрессантами, цитостатиками и любых других пациентов с иммунодефицитом иного генеза и длительно стоящим катетером [34, 56, 77]. Клинически кандидозная инфекция может проявиться бессимптомной бактериурией (ББ), септициемией, ПН; грибковые bezoary способны вызвать обструкцию мочеточников при поражении верхних мочевых путей [34]. В последнее время в связи с появлением новых диагностических методов возросла роль *Ureaplasma urealyticum* в генезе ПН [20].

Вирусный ПН встречается в основном у детей в период эпидемии гриппа группы А. В начале заболевания он характеризуется абактериальным течением, однако уже через 4–5 дней присоединяется условно-патогенная флора (чаще *E. coli*) [7, 20].

Различные виды возбудителей по-своему влияют на характер течения заболевания. Например, обнаружение *Proteus mirabilis* ассоциируется с мочекаменной болезнью (МКБ). В США на сегодняшний день колиморфные бактерии (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*) и *Proteus* в 29% вызывают нозокомиальные инфекции [42]. ПН, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*, также относят к госпитальным инфекциям, его отличает хроническое бессимптомное течение [70]. В США из 40 млн ежегодных госпитализаций в стационар в 5% случаев или у 2,5 млн пациентов отмечали хотя бы одну госпитальную инфекцию [42].

Колиморфные бактерии и *Proteus* являются основной причиной нозокомиальных инфекций [27] приблизительно у 600 тыс. пациентов в год. Эта группа возбудителей ответственна в 46% за ИМП, в 30% — за пневмонию, в 24% — за хирургические осложнения и в 17% — за бактериемию. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* обладают высокой устойчивостью к антисептикам и дезинфектантам, что затрудняет борьбу с ними. Они могут находиться в больничной пище, особенно в салатах, на любом оборудовании, в том числе аппаратуре для искусственной вентиляции легких и гемодиализа, в растворах глюкозы для парентерального использования. Важным источником инфекции является медицинский персонал, роль которого в переносе бактерий является ведущей [31, 42]. Факторы риска развития внутрибольничных инфекций подразделяют на 2 группы:

1. Экзогенные факторы: хирургическое вмешательство; прием стероидов; химиотерапия

омепразолом и сукральфатом; наркомания, длительно стоящие мочевые, венозные и артериальные катетеры, интубация трахеи; поступление в больницу в экстренном порядке.

2. Эндогенные факторы: тяжесть сопутствующей патологии (в частности — вирусного гепатита), степень функциональных расстройств, трансплантация органов [24].

Доказано, что длительность госпитализации коррелирует со степенью колонизации кишечника госпитальными штаммами бактерий [42, 74]. Мочевая флора при поступлении в стационар за 2–3 сут может замещаться на внутрибольничные резистентные штаммы.

При изучении данных посева мочи от амбулаторных больных, пациентов обычных отделений и больных реанимационных отделений при остром ПН отчетливо прослеживается тенденция к увеличению роли *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococci* у последней группы.

Огромное эпидемиологическое значение имеет идентификация госпитальных штаммов и их источника. Ранее использовались фенотипические методы определения, включавшие биотипирование (биохимические профили), антибиотикограммы, фаготипирование. Недавно появились методы генотипирования, такие как определение плазмидных профилей, анализ полиморфизма ДНК и полимеразная цепная реакция [42].

В диагностике ПН по-прежнему огромное значение имеют количественные методы оценки бактериурии. Достоверность этих методов зависит от выраженности симптомов воспаления мочевых путей, от техники сбора мочи и от вида возбудителя [70]. При высеве монокультуры грамотрицательные бациллы в титре более 10^5 /мл достоверность ИМП подтверждается в 92%, при обнаружении грамположительной флоры в том же титре достоверность составляет всего 70%. При высеве возбудителя в титре 10^3 – 10^5 /мл чувствительность для грамотрицательной флоры составляет 74%, а для грамположительной — 30% [70]. Высев возбудителя в титре менее 10^5 /мл (недиагностический) при наличии ПН может быть связан с острым уретритом, антибиотикотерапией, быстрым мочеиспусканием, выраженной закисленностью мочи, обструкцией МВП [70]. Следует иметь в виду, что бактерии, заселяющие кожу промежности, дистальную часть уретры и влагалище, часто являются контаминантами мочи. К ним относятся: *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacteria* (diphtheroides), *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Anaerobic bacteria*. Однако эти микроорганизмы крайне редко выявляют при ПН [70]. Трудности в интерпретации анализов возникают приблизительно у 20% женщин, у которых

Enterobacteriaceae обнаруживаются не только в моче, но и во влагалище [70].

Как правило, ПН вызван одним возбудителем. Полимикробные инфекции могут наблюдаться в следующих случаях: при длительно стоящем мочевом катетере или других инородных телах (конкременты), нейрогенном мочевом пузыре, фистуле между мочевым, гастроинтестинальным и/или генитальным трактами. Если признаки перечисленных расстройств отсутствуют, выделение двух микробов и более из мочи свидетельствует о контаминации [70].

Особенности возбудителей ПН. На настоящий момент *E.coli* является наиболее изученным возбудителем ПН. Какие-либо морфологические особенности уропатогенных *E.coli* не обнаружены [53]. Их дифференцировка основана на различиях в структуре поверхностных антигенов: липополисахаридного О-АГ, капсульного полисахаридного К-АГ и жгутикового Н-АГ.

Вирулентные факторы, определяющие уропатогенность *E.coli* (особенно продукция α -гемолизина и цитотоксического фактора некроза опухоли), наиболее часто встречаются у штаммов: O1, O2, O4, O6, O7, O14, O18, O22, O75, O83 и K1, K2, K3, K12, K13. Эти штаммы с одинаковой частотой обнаруживаются в различных частях света у больных с ПН [30, 70].

Уропатогенные штаммы *E.coli* способны синтезировать факторы вирулентности, которые помогают микроорганизму устоять против защитных механизмов макроорганизма, колонизировать МВП, вызвать повреждение ткани почек и персистировать, приводя к хронизации процесса.

Наиболее важными вирулентными факторами в патогенезе ПН являются адгезины: пили I типа — маннозрезистентные гемагглютинины (МРГА) и пили II типа — маннозчувствительные гемагглютинины (МЧГА) [6, 30, 58, 65, 73]. МЧГА обеспечивают адгезию через углеводные цепи к маннозорецепторам уроэпителия, фагоцитам и эритроцитам, а МРГА прикрепляются к рецепторам дисахаридной природы [6]. Эти адгезины находятся на поверхности *E.coli*. Они являются первым этапом в развитии ИМП [27, 58, 73]. В зависимости от наличия МЧГА и МРГА процесс адгезии может состоять из двух фаз: первой — обратимой и второй — необратимой. МЧГА отвечают за обратимую адгезию *E.coli* к слизистому слою мочевыводящих путей. Однако, если при этом отсутствуют другие адгезины, *E.coli* будет выделена вместе с отторгающейся слизью. Если же еще имеются МРГА, то бактерия плотно прикрепляется к рецепторам уроэпителия [70].

Некоторые штаммы *E.coli* имеют рар-пили, с помощью которых бактерия прикрепляется к

особым рецепторам эпителия верхних мочевых путей, клеткам эпителия почечных канальцев и вызывает ПН [55, 67]. Рецепторы уроэпителия по своей структуре являются гликолипидами глобосерии, идентичной гликофосфолипидам Р-антигенов эритроцитов человека. Выделяют три вида Р-антигенов: Р, Р1, Рк. Отмечено, что у 75% индивидов с Р1 группой крови имеются все три вида антигенов, тогда как у остальных 25% с Р2 группой крови может отсутствовать Р1-антиген, а содержание Рк-антигена уменьшено. Такое различие в составе и количестве Р-антигенов на поверхности эритроцитов соответствует характеру их распределения (плотности) на урогенитальном эпителии и клетках почечных канальцев, а также объясняет разную восприимчивость людей к инфекции и развитию ПН [70].

Известно, что один и тот же штамм *E.coli* способен продуцировать несколько разных типов фимбрий, кодируемых определенными участками хромосом или плазмидами, что позволяет микроорганизму адаптироваться к различным условиям организма хозяина. Экспрессия рар-пилей регулируется генным фазовым механизмом: фаза-он (положительная экспрессия) и фаза-офф (отрицательная экспрессия) [46, 58]. В экспериментах на крысах было доказано, что штаммы, несущие пили I типа, вызывают более тяжелое повреждение почечной ткани, включающее интерстициальное воспаление, фиброз, атрофию канальцев. При этом в участках интерстициального воспаления и фиброза определялся фимбриальный антиген [41, 65]. Штаммы *E.coli* с рар-пилями способны инокулироваться в ткань почки, что в дальнейшем стимулирует развитие склероза, образование рубцов, деформирующих почки [73]. Однако существуют данные, согласно которым афимбриальные штаммы *E.coli* способны индуцировать большее повреждение тканей продуктами кислородного макрофального взрыва [44].

Противоречивость сведений относительно роли пилей может быть связана с тем, что в ходе инфекционного процесса *E.coli* может терять адгезины. Это обусловлено различными причинами: гетерогенностью исходной популяции, вызвавшей заболевание с последующей селекцией бактерий, наиболее приспособленных к условиям среды; сменой исходной популяции на другую в результате реинфекции [6]. Однако открыты специфические сенсорно-регуляторные механизмы, которые координируют экспрессию генов вирулентности в течение инфекционного процесса [47], что может объяснить потерю адгезинов как переход их синтеза в фазу-офф. Этот механизм хорошо подтверждается наличием фазовой генной экспрессии рар-пи-

лей [46, 58]. Таким образом, МЧГА, МРГА и особенно рар-фимбрии являются важнейшими факторами колонизации МВП, проникновения в почку и развития ПН у индивидов с анатомически и функционально нормальным строением МВП [68, 70].

Важное значение в распространении *E.coli* вверх по МВП имеет О-антиген, эндотоксический эффект которого связан с липидом А, входящим в состав мукополисахарида (МПС) мембраны [8]. МПС сам обладает свойствами адгезии. Липид А индуцирует реакцию воспаления, усиливает адгезию, а также через систему простагландинов влияет на гладкую мускулатуру МВП, вызывая обструкцию, повышение давления и развитие рефлюксов [3]. Штаммы *E.coli*, несущие рар-пили, способны вызывать восходящий необструктивный ПН с помощью паралитического эффекта липида А на перистальтику мочеточников [67]. Кроме того, цитокины и бактериальные эндотоксины стимулируют синтез пептида адреномедулина, который обладает релаксирующим влиянием на гладкую мускулатуру [38]. Его содержание при ИМП увеличивается и коррелирует со степенью лейкоцитурии [38]. К-антиген *E.coli* препятствует опсонизации и фагоцитозу макрофагами и лейкоцитами на слизистой оболочке МВП [70].

Успешному росту и колонизации МВП способствует способность *E.coli* персистировать в условиях постоянно меняющейся осмоляльности мочи благодаря поглощению глицин бетаина и пролин бетаина, которые в норме присутствуют в моче млекопитающих и выполняют функцию гидрофобных осмопротекторов в микроорганизме. У штаммов *E.coli*, вызывающих ПН, отмечена более высокая активность транспортных белков Pro P и Pro U, участвующих в накоплении бетаинов [35]. Гидрофобные свойства поверхности *E.coli* также относятся к факторам вирулентности [51].

Относительно недавно показано, что уропатогенные штаммы *E.coli* выделяют аэробактин (колицин) [8, 14]. Функции этого вещества до конца не изучены, но для нас важно, что он подавляет рост других микроорганизмов, обеспечивая стабильность колонии кишечной палочки [8, 14, 27].

Непосредственными агентами, вызывающими повреждение ткани почек, являются α -гемолизин и цитотоксический фактор I типа [27, 30, 79]. α -Гемолизин вызывает массивную гибель лейкоцитов и эритроцитов [62], в результате железо, необходимое для клеточного роста *E.coli*, становится более доступным [42]. Однако только после индуцированной рар-пилями адгезии к рецепторам верхних мочевых путей происходит активация сенсорно-регулирующе-

го белка, который контролирует метаболизм железа бактерии [32]). Кроме того, α -гемолизин подавляет клеточный рост [64]. Рар-фимбриальные штаммы *E.coli* с высокой гемолитической активностью, вызывающие острый ПН, в 50% случаев именно с помощью α -гемолизина повреждают эпителиальные клетки проксимальных канальцев [6].

Выработка вирулентных факторов более характерна для определенных генетически связанных групп, которые образуют вирулентные клоны внутри большой гетерогенной популяции *E.coli*. Доказано существование у уропатогенных *E.coli* блоков ДНК, названных участками патогенности (PAIs), которые отвечают за экспрессию вирулентных свойств. Так, ген *hly* кодирует выработку гемолизинов, а ген *rар* — пилей, ассоциированных с ПН. Кроме того, выявлены и другие гены вирулентности, а также железотранспортная система [45], которая связывает большое количество железа, необходимого для роста *E.coli* [4]. Наиболее важным является то, что сочетание и выраженность вирулентных признаков генетически детерминированы и различны у уропатогенных штаммов *E.coli*, вызывающих ПН, цистит (Ц) и бессимптомную бактериурию (ББ) [45].

D.E.Johnson [52] отметил, что штаммы, вызывающие Ц, колонизируют мочевой пузырь быстрее, в большем количестве, но скорее элиминируются, чем штаммы *E.coli*, вызывающие ПН [52]. У нефритогенных *E.coli* в 88% выявляют факторы вирулентности, такие как α -гемолизин, рар-пили, МРГА, тогда как у штаммов, выделенных при Ц — в 60%, а при ББ они присутствуют в 56% [29]. У нефритогенных штаммов рар-ген определялся чаще, чем у *E.coli*, вызывающих Ц и ББ [26].

Что касается других бактерий, вызывающих ПН, то у них также имеются факторы адгезии, колонизации, повреждения и персистенции. *Pseudomonas aeruginosa* имеет «липкий» слой — мукополисахаридную капсулу, которая предотвращает взаимодействие с антителами и возможно ингибирует фагоцитоз [70], пили, а также гемолизины, протеазы и экзотоксины. *Klebsiella* обладает капсулярным К-антигеном, пилиями I типа, экзотоксинами [18]. *Proteus* считается камнеобразующим микробом. Он с помощью уреазы расщепляет мочевины до аммиака, в результате чего повышается pH мочи, увеличивается повреждение клеток эпителия и происходит осаждение солей кальция и магния. Продукция уреазы коррелирует с тяжестью заболевания [3].

За последние несколько лет появились сведения о существенной роли факторов персистенции (ФП) уропатогенных энтеробактерий в

развитии воспалительного процесса в почечной ткани [3–5, 14]. Следует отметить, что при ПН в период клинического выздоровления в 50% случаев не происходит полной элиминации возбудителей, наблюдается лишь снижение степени бактериурии в 1000–10 000 раз до формально нормативных показателей, что позволяет думать о возможности внутриклеточного паразитирования *E.coli* [60]. В связи с этим приобретают особое значение ФП, к которым относят антиинтерфероновую (АИА), антилизинную (АЛА), антикомплемментарную (АКА) активность [4, 5, 14, 60]. Так, степень АЛА коррелирует со способностью бактерий к внутриклеточному паразитированию и их вирулентностью [60].

E.coli, выделенные из окружающей среды и фекалий здоровых людей, также имеют ФП, включающие 1–2 признака, но с низкой степенью их выраженности. ФП, как и остальные вирулентные свойства, очень подвержены влиянию среды обитания. Установлено, что экспрессия ФП количественно и качественно усиливается в ряду: внешняя среда–здоровый организм–больной организм [14, 47].

При исследовании различных микроорганизмов, вызывающих ПН, АИА, АЛА и адгезивные свойства были обнаружены у *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, с наибольшей их выраженностью у *E.coli* [60]. Установлена взаимосвязь между степенью выраженности адгезивности, АЛА, АИА у бактерий и стадией патологического процесса. В динамике острого и хронического ПН, включая период реконвалесценции, увеличивается частота выделения штаммов энтеробактерий с высоким уровнем адгезии, АЛА, АИА [60], что является достоверным прогностическим критерием хронизации ПН. При оценке корреляции ФП с адгезивностью было выявлено, что антибиотикорезистентность наблюдалась у *E.coli*, обладающих комплексом ФП: АЛА, АИА и АКА с адгезивными свойствами высокой степени выраженности [14].

Таким образом, нефритогенные *E.coli* — это небольшая группа О-, К-, Н-штаммов, обладающих пиелонефритогенными рар-пилями, гемолизинами, МРГА, системой аэробактина, гидрофобными свойствами поверхности и имеющих в 100% комплекс ФП с высокой степенью их выраженности.

Пути проникновения инфекции. В настоящее время ПН считается исключительно восходящей уриногенной инфекцией, при которой бактерия из мочевого пузыря попадает в почечную паренхиму [27, 33].

Резервуаром уропатогенных бактерий являются прямая кишка, промежность и уретра [18,

50, 54, 63]. Большинство рецидивов ПН связаны с теми же штаммами уропатогенных *E.coli*, которые обнаруживают в прямой кишке, промежности, уретре с помощью ПЦР [18]. При обследовании больных с неосложненным ПН было доказано на генетическом уровне единство и одинаковая частота встречаемости нефритогенных *E.coli* в ректальном мазке и урокультуре [19, 63]. Кроме того, у мужчин источником патогенных *E.coli* является предстательная железа [18], а у женщин — влагалище [3, 36].

К наиболее важным «местным» факторам макроорганизма, предрасполагающим к проникновению уропатогенных бактерий в уретру и мочевого пузыря, относятся следующие.

1. Анатомические особенности женских МВП: короткая широкая уретра и близость ано-ректальной зоны, чем отчасти можно объяснить то, что женщины приблизительно в 8 раз чаще, чем мужчины, страдают ИМП.

2. Интенсивная половая жизнь, которая может вызвать раздражение тканей и увеличить восприимчивость к инфекции, а также усилить механический перенос бактерий из анально-влагалищной зоны к уретре. Считается, что даже мягкое массирование уретры способствует проникновению бактерий в мочевого пузырь. Так, в общей популяции женщин бактериурия встречалась в 12 раз чаще, чем у монашек того же возраста. Большинство бактерий, попадающих во время коитуса, являются частью нормальной флоры влагалища и дистальной части уретры (*S.Epidermidis*, *diphtheroides*, *lactobacilli*). Они редко вызывают ПН [53, 57, 70, 76].

3. Использование с контрацептивной целью диафрагмы и спермицидов, которые способствуют колонизации влагалища *E.coli* [36, 57, 76].

4. Секс с партнершами, у которых во влагалище присутствуют уропатогенные *E.coli* [36].

5. Отсроченное посткоитальное мочеиспускание [36].

6. Гомосексуальные контакты [36].

7. Период менопаузы: вследствие падения уровня эстрогенов уменьшается количество лактобацилл во влагалище и нарастает колонизация *E.coli*, происходит снижение тонуса мочевого пузыря, увеличивается объем остаточной мочи [3, 36, 57, 72]. Примерно 10–15% женщин после 60 лет страдают часто ИМП [57].

8. Нерегулярный туалет мужских половых органов, так как на поверхности головки полового члена и крайней плоти имеются рецепторы к *E.coli*. При отсутствии циркумцизии у мальчиков до 6 мес частота ПН составляет 1–4%, тогда как при наличии обрезания ИМП наблюдаются всего у 0,1–0,2% [69]. После проведения циркумцизии риск развития ИМП в возрасте от 1 до 14 лет уменьшается в 2,5–5 раз [28, 36].

9. Недостаточность местного иммунитета в виде сниженной секреции IgA в слизисто-подслизистом слое МВП [4].

10. Наличие у некоторых индивидов особых генетически детерминированных Р-рецепторов на поверхности уроэпителия, которые позволяют прикрепляться уропатогенным бактериям [70]. Так, у носителей Р1-антигена более часто наблюдается ПН по сравнению с носителями Р2-антигена [22].

11. Более плотное распределение рецепторов на уроэпителии — повышается вероятность колонизации МВП и развития заболевания [10].

12. «Несекреторы» — люди, у которых слизистая оболочка не секретирует фукозилтрансферазу, фермент, блокирующий бактериальную адгезию к рецепторам уроэпителия. Носители специфических уроэпителиальных рецепторов и несекретирующие защитный фермент более склонны к развитию ПН [57].

13. Любые анатомические или функциональные расстройства, ведущие к нарушению оттока мочи, а также инструментальные манипуляции [27, 57, 70].

Первичный и вторичный ПН. Пиелонефрит считается исключительно восходящей уриногенной инфекцией [27, 43, 67]. По мнению Н.Н. Хулан [50], ПН не развивается без нарушения пассажа мочи. Деление ПН на первичный и вторичный (в зарубежной литературе на неосложненный и осложненный) весьма условно [7]. О неосложненном ПН говорят в том случае, когда в результате обследования не находят явных нарушений уродинамики, например, везикоуретрального рефлюкса или факторов, способствующих затруднению пассажа мочи.

Надо отметить, что взрослым больным с хроническим ПН крайне редко проводится такое высокоинформативное исследование как микционная цистоуретрография с целью определения ВУР. В основном диагностика ВУР широко применяется среди детей с ИМП. Поэтому весьма возможно, что у какого-то количества взрослых больных с первичным хроническим ПН имеется недиагностированный ВУР.

Проникновение возбудителя в паренхиму почки при исходно нормальной уродинамике можно объяснить особенностями уропатогенных бактерий: штаммы *E.coli*, имеющие Р-фимбрии, способны вызывать восходящий ПН с помощью паралитического влияния липида А на перистальтику мочеточников [3, 61, 67]. При вторичном или осложненном ПН в почечную паренхиму проникают бактерии, лишенные специфических инвазивных факторов. При наличии ВУР, аномалий МВП, недавних инструментальных манипуляций только у 30–46% штаммов *E.coli*, выделенных от паци-

ентов с ПН, определялись рар-фимбрии, тогда как при неосложненном ПН рар-фимбриальные штаммы встречались в 88% [29, 77].

В генезе первичного хронического пиелонефрита (ХП) определенную роль играют наследственные факторы — антигены главного комплекса гистосовместимости. Так, по наблюдениям Н.Н. Кулаевой [9] и Б.И. Шулуто [10] заболеваемость ХП среди жителей Санкт-Петербурга ассоциируется с наличием антигенов HLA-A1 и B17, антигенных сочетаний A1B5, A1B7, A1B17, с наибольшим риском развития заболевания при наличии последних двух [9, 10]. Интересная взаимосвязь была прослежена между видом возбудителя, вызвавшего ПН, и антигенами HLA. У больных с ПН, обусловленным *E.coli*, в 60,9% определялся антиген В7, в 30,4% — В8 и в 26,1% — В27 [15].

Осложненный пиелонефрит (вторичный) рекомендуется выделять при следующих состояниях [27]:

1. МКБ.
2. Аномалии развития почек и МВП. ПН в 7–10 раз чаще встречается при поликистозе, подковообразной почке, удвоение МВП [12].
3. Сдавливании МВП извне. Считается, что даже запоры вызывают уростаз, сдавливая МВП [20].
4. Инструментальные исследования, манипуляции. Около 96% пациентов с мочевым катетером с открытой дренажной системой, стоящим более 48 ч, становятся инфицированными [70].
5. ПН беременных. При гестационном ПН в патогенезе участвуют несколько механизмов. Гиперэстрогения и гиперпрогестинемия вызывают снижение тонуса мочеточников и мочевого пузыря. Увеличенная матка сдавливает правую яичниковую вену и правый мочеточник, в результате чего развивается расширение мочеточника (уротероцеле) [3, 20], нарушается уродинамика. Более того, беременность сопровождается состоянием иммунодефицита, вследствие повышенной выработки стероидных гормонов.
6. Везикоуретральный рефлюкс.
7. Заболевания мочевого пузыря. У 1/3 пациентов с симптомами цистита присутствует ПН [36, 57].
8. Неврологические заболевания: больные с повреждениями позвоночника, нейрогенным мочевым пузырем.
9. Сахарный диабет. При сахарном диабете ПН развивается в 5 раз чаще. Этому способствует диабетический ангиосклероз, глюкозурия, дефекты местного и системного иммунитета, нарушение функции фагоцитов, диабетическая нейропатия мочевого пузыря, вульвовагиниты [27, 31, 70, 77].

10. Период после трансплантации почки. У этой категории пациентов в 30–50% в течение 2 мес после пересадки наблюдаются ИМП. ПН развивается как в результате иммуносупрессии, так и в результате ВУР, который появляется вследствие наложенного анастомоза. ПН чаще всего протекает латентно [20, 27].

11. Иммунодефициты, вызванные применением цитостатиков, глюкокортикостероидов, ВИЧ-инфекцией, тяжелой соматической патологией. Однако, вне зависимости от вышеперечисленных факторов, вызывающих иммунодефицит, у больных с хроническим ПН, осложненным и неосложненным, даже в латентной фазе воспаления наблюдаются значительные нарушения в иммунной системе. Отмечаются количественный (снижение относительного и абсолютного числа лимфоцитов) и качественный (уменьшение субпопуляции CD4 при нормальном содержании CD8) дефицит Т-клеточного звена иммунитета в сочетании с подавлением функциональной активности фагоцитов при относительно удовлетворительном состоянии системы В-лимфоцитов. Более выраженный иммунодефицит наблюдается у больных с первичным ПН.

12. Пожилой возраст. У пожилых ПН обусловлен многочисленными причинами: гиперплазией предстательной железы и снижением антибактериальной активности секрета предстательной железы у мужчин, неполным опорожнением мочевого пузыря вследствие снижения его тонуса, атрофии детрузора; недержанием кала; гипопострогией у женщин [27, 70].

Везикоуретральный рефлюкс. Большой интерес представляет роль ВУР в развитии ПН. До сих пор не совсем понятным остается вопрос: вызывает ли инфекция МВП рефлюкс [40]. J.A.Roberts [67] при рассмотрении патогенеза ПН говорит о паралитическом влиянии липида А нефритогенных *E.coli* на перистальтику мочеточников. Поэтому можно считать, что вторичный ВУР индуцируется бактериальными факторами и является непосредственным способом проникновения бактерий в почку [3, 27, 61, 67]. ВУР может быть вторичным при повышении давления в мочевом пузыре, вследствие анатомических дефектов или повреждений мочеиспускательного канала, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, опухолях мочевого пузыря, мочекаменной болезни. ВУР наблюдается у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем и у 18% у больных с повреждением позвоночника [70].

Первичный ВУР возникает в результате первичного анатомического дефекта в месте соединения мочеточника и мочевого пузыря, наследуется по аутосомно-доминантному типу,

делая эту патологию одним из самых распространенных наследственных расстройств [40]. Иногда ВУР может наследоваться как часть синдрома, включающего колобому зрительного нерва. Первичный ВУР может сочетаться с аномалиями развития почек типа дисплазии.

ВУР в основном встречается среди белого населения [70], в 5 раз чаще у мальчиков [70], часто бывает массивным и двусторонним. Распространенность и тяжесть ВУР выше у детей до 2 лет по сравнению со старшей возрастной группой [28]. В большинстве случаев (80%) ВУР—транзиторное состояние [92] и с возрастом может самостоятельно исчезнуть [40, 69, 70, 81]. Описана тесная взаимосвязь между степенью ВУР, возрастом и вовлеченностью в процесс противоположной стороны. При ВУР I и II степени и поражении одной почки увеличиваются шансы самопроизвольного излечения [86]. При ВУР III степени с увеличением возраста и билатеральном поражении возможность спонтанной реконвалесценции минимальна [81]. Так, при пятилетнем наблюдении ВУР I—II степени с возрастом исчезал в 80%, III степени — в 46–50% [40, 69], IV степени — в 25% случаев [69].

Гистологически так называемая рефлюкс-нефропатия представляет собой интерстициальный фиброз и моноклеароклеточную инфильтрацию между перигломерулярным склерозом. Все эти изменения неспецифичны и могут наблюдаться после острого ПН у пациентов без ВУР [40]. M.J.Dillon и соавт. выделяют два типа рефлюкс-нефропатий [37]:

1) преимущественно у девочек — сморщивание почек вследствие ИМП и ВУР;

2) преимущественно у мальчиков — врожденное склеротическое изменение почек с чертами дисплазии, связанное с пренатальным ВУР без присоединения инфекции.

В экспериментах на животных развитие рефлюкс-нефропатии вследствие гидродинамического эффекта стерильной мочи происходит исключительно в условиях перевязки выходного отверстия мочевого пузыря. У детей рефлюкс стерильной мочи не вызывает склероза почечной паренхимы, более того новые склеротические участки всегда возникают только после атаки острого ПН [40]. Таким образом, склероз почек при ВУР или рефлюкс-нефропатия может быть вызван только гидродинамическим эффектом интратенального рефлюкса на фоне диспластических изменений или ВУР в сочетании с ИМП.

Важным моментом в проникновении бактерий в почечную паренхиму является интратенальный рефлюкс, который возникает при тяжелых степенях ВУР [70]. Интратенальный ре-

флюкс носит фокальный характер, поражает преимущественно полюса почек и имеет морфологическую основу в виде определенных «рефлюксирующих» почечных сосочков. «Нерефлюксирующие» сосочки имеют коническую форму и их протоки открываются косо возле верхушки сосочка на выгнутой поверхности через щелевидные устья. Эти сосочки могут быть простыми и состоять из одной почечной долики или сложными, слившимися из 2–3 долек. В таких сосочках никогда не возникает рефлюкс, так как их отверстия закрыты высоким давлением в чашечках [70]. «Рефлюксирующие» сосочки отличаются крупными размерами в результате слияния нескольких соседних почечных долек, вогнутыми верхушками, открытыми сосочковыми протоками с зияющими устьями, которые не закрывает высокое давление в чашечке. Такие «рефлюксирующие» сосочки располагаются преимущественно в верхнем и нижнем полюсах почки. Приблизительно у $2/3$ людей в почках имеется хотя бы один потенциально «рефлюксирующий» сосочек и у $1/5$ — сосочки в 30% имеют вогнутую поверхность. В ходе прогрессирования ВУР и развития ИМП «нерефлюксирующие» сосочки могут модифицироваться в «рефлюксирующие» [70].

Частота ВУР в популяции без анамнестических данных об ИМП достаточно низкая: при радиологическом обследовании 1095 здоровых новорожденных и более старших детей только у 4 был обнаружен ВУР [40]. По другим данным, первичный бессимптомный ВУР присутствует у 1–2% детей. ВУР обычно диагностируют у пациентов с ИМП [40]. Интересно, что у 34% сибсов больных также имеется ВУР, однако у 75% из них ИМП отсутствуют [40]. У детей, страдающих рецидивирующими и персистирующими ИМП, по данным микционной цистоуретерографии, ВУР выявляется в 30–50%. Такое различие в частоте обнаружения ВУР обусловлено возрастом больных, течением заболевания, техникой цистогрaфии (контрастное вещество и его концентрация, способ его введения и давление, использование анестезии, наличие или отсутствие инфекции) [70]. В 50% у детей до 1 года ВУР осложняется ИМП [61].

ВУР ведет к ИМП, ПН с последующим склерозом почки, развитием гипертензии, почечной недостаточности. При ВУР IV–V степени склероз почек развивается в 4–6 раз чаще, чем при ВУР I–III степени и в 8–10 раз чаще по сравнению с детьми без ВУР [28].

Несмотря на патогенетически ясный механизм возникновения ПН при ВУР, достоверных данных о прямой корреляции между ПН и ВУР нет [40]. В 50% случаев ПН у детей развивается при отсутствии ВУР и в этом случае ос-

новное значение имеют вирулентные свойства микроорганизма и в 30–50% случаев отмечается ВУР [61]. После трех лет риск развития ПН у детей с ВУР и ИМП — не более 10% [43]. Возникновение ПН в возрасте до 2–3 лет имеет большой риск последующего склерозирования тканей почек, развития гипертензии и ХПН в юности или во взрослом возрасте [61]. Поэтому всем детям, перенесшим хотя бы один эпизод ИМП в этом возрасте, необходимо проводить обследование с целью выявления нарушений уродинамики, ВУР [69]. И хотя УЗИ является неинвазивным и безопасным методом, оно не может использоваться в качестве скрининга, так как не способно выявить ВУР в 50–75% [69]. Наиболее информативным методом в диагностике ВУР считается микционная цистоуретерограмма [69].

В диагностике острого ПН при ВУР наиболее достоверны исследования с использованием сцинтиграфии коры почек с ^{99m}Tc димеркаптопуриновой кислотой ($^{99m}\text{TcDMSA}$) в качестве «золотого» стандарта для оценки вовлеченности почечной паренхимы при острой ИМП. DMSA задерживается клетками проксимальных канальцев и петли Генле. Этот метод визуализирует только корковое вещество почек, поэтому первоначальное поражение мозговой части пирамид может не обнаруживаться. Тем не менее экспериментальные исследования свидетельствуют о ее высокой степени чувствительности и специфичности в диагностике инфекционных повреждений почечной паренхимы [40].

С целью профилактики ИМП назначают антибактериальные препараты. При этом дети с ВУР I–II степени имеют такой же риск развития ПН, как и дети при отсутствии ВУР [61, 81], тогда как при ВУР III–IV степени риск увеличивается в 2–2,5 раза [61]. Хирургическое лечение показано, если на фоне антибиотикопрофилактики развивается ИМП, новые участки склероза почечной ткани, увеличивается степень ВУР [69]. Стандартной операцией при ВУР считается реимплантация мочеточника, ее эффективность составляет 95%. Альтернативой является субтригональная инъекция коллагена, выполняемая цистоскопически. Однако эффективность данного метода — 65–70% и отдаленные его результаты еще не известны [69]. При оперативном лечении ВУР эффективность лечения при I стадии составляет 99%, при II стадии — 99,1%, при III стадии — 98,3%, при IV стадии — 98,5% и при V — 80,7% [61].

Бессимптомная бактериурия. Частота ББ, как и ПН, значительно различается среди возрастных групп и полов [70]). Приблизительно у 1% новорожденных отмечается ББ, при этом среди мальчиков встречается в 2–4 раза чаще вслед-

ствие большей частоты врожденных урогенитальных аномалий. ББ в 4 раза чаще обнаруживается среди недоношенных детей (2,9% против 0,7% — у доношенных), у половины этих детей имеется ВУР [70]. Начиная от периода новорожденности и до 10 лет, ПН преобладает среди девочек и составляет 1,2%, лишь у $1/3$ из них имеются клинические симптомы [70]. Было установлено, что как минимум у 5–6% школьников в возрасте от 5 до 18 лет был хотя бы один эпизод ИМП. И приблизительно у 20% школьников с ББ есть ВУР [70]. Среди мальчиков школьного возраста частота ББ намного ниже и составляет 0,04–0,14% [70]. Персистирующая ББ наиболее распространена у детей с ВУР [70]. Несмотря на то, что моча в течение длительного времени может оставаться стерильной, с началом половой жизни или во время беременности ББ возобновляется. Распространенность ББ особенно нарастает во время беременности: ББ наблюдалась у 63,8% беременных женщин, имевших ББ в школьные годы, против 26,7% беременных с отсутствием ББ в анамнезе [68]. По другим наблюдениям у всех беременных женщин ББ встречается в 7%, а у небеременных — в 3% и является фактором риска младенческой и материнской смертности, развития ПН в 3–7% [27], задержки внутриутробного развития [55]. В большинстве случаев высевается *E.coli* (46%), *Staphylococcus* коагулазонегативный (33%) и *Citrobacter* (8%). У беременных женщин с ББ, не леченных вовремя, в 13% развивается ПН. Лечение ББ у беременных уменьшает частоту развития ПН и риск рождения ребенка с малой массой тела [55].

Популяционные исследования показали, что ББ встречается у 2–4% сексуальноактивных молодых женщин, к 60 годам ее частота возрастает до 6–8% [59] — 10% [80], а к 80 годам — до 20–30% [59, 80]. Для молодых мужчин ББ не характерна, до 60 лет ББ отмечается только у 1% мужчин, с возрастом ее частота увеличивается до 10% [80], при этом довольно часто ББ самопроизвольно внезапно прекращается [59]. Нарастание частоты обнаружения ББ с возрастом связано с функциональными дефектами МВП (атония стенки мочевого пузыря, атрофия детрузора), гиперплазией предстательной железы, усилением колонизации МВП бактериями и сопутствующей патологией, которая часто требует стационарного лечения [59]. У стационарных больных ББ диагностируется намного чаще. Так, у женщин ББ встречается в 30–50% случаев, а у мужчин — в 20–30% [59]. Однако ББ не относят к нозокомиальной инфекции [24].

Проводились работы, исследовавшие эффективность лечения ББ у пожилых людей, в результате которых было показано, что заболе-

ваемость ИМП была практически одинаковой у групп, получавших и не получавших антибиотикотерапию [59]. Более того, с антибиотиками было связано увеличение числа и тяжести побочных эффектов, тенденция к развитию антибиотикорезистентности (АБР) [59], а также у 50% стационарных пациентов в течение 2–4 нед после прекращения приема антибиотиков наступал рецидив ББ [59]. Таким образом, лечение ББ в старшей возрастной популяции неэффективно. Оно не уменьшает частоты развития ИМП и не изменяет ее исход у стационарных больных, что может быть связано с увеличением АБР микроорганизмов [59].

ББ в 85% встречается при гидронефрозе и мочекаменной болезни, у больных с иммунодефицитами, детей с нейрогенным мочевым пузырем, после проведения инструментальных урологических манипуляций [22].

Больные с сахарным диабетом особенно предрасположены к ИМП и ББ, которая встречается в 20%. ПН при этом развивается довольно часто и может протекать латентно [22, 77].

Схема патогенеза восходящего ПН. Для восходящего ПН не обязательно наличие грубых нарушений уродинамики. Как уже упоминалось, Рар-фимбриальные штаммы *E.coli* оказывают паралитический эффект на мочеточники, вызывают функциональную обструкцию [67], причем давление в МВП может достигать 35 мм рт. ст., что вполне сравнимо с давлением при ВУР [70]. В дальнейшем с помощью пиелоренального рефлюкса Рар-фимбриальные штаммы *E.coli* попадают в почечную ткань и прикрепляются к эпителию канальцев, к которому у них есть рецепторы, способствуя развитию воспалительного процесса [70].

Гематогенный путь инфицирования грамотрицательными бактериями из других очагов инфекции не свойствен ПН [22, 27], он встречается менее чем в 3% случаев [70]. Гематогенный путь инфицирования почек в основном характерен для *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella species* и *Candida species* [70]. Приблизительно у 25% больных тифом *S.typhi* обнаруживается в культурах мочи [70]. Септицемия, вызванная *S.aureus* или другим возбудителем, может привести к образованию интракортикальных абсцессов, однако эту клиническую нозологию нельзя считать ПН [22, 27]. Иногда ИМП вызывают *Brucella*, *Nocardia*, *Actinomyces species* и *Bacillus tuberculosis* [70]. Незначительная роль гематогенного пути инфицирования в патогенезе ПН обусловлена различной восприимчивостью коркового и мозгового вещества к инфекционным агентам [70]. По результатам экспериментальных исследований было обнаружено, что для развития

инфекционного процесса в мозговом веществе требуется 10^3 бактерий, а в корковом веществе — 10^5 бактерий [70]. Большое значение в развитии и поддержании инфекционного процесса играет гиперосмолярность мозгового слоя, которая вызывает выраженную задержку миграции лейкоцитов (до 12 ч) и соответственно способствует более длительному пребыванию бактерий в ткани, их размножению. Экспериментально на животных было доказано, что достаточный водный диурез предотвращает инфицирование почек при внутривенном введении *S.aureus* или *Candida albicans* и увеличивает скорость миграции гранулоцитов в мозговое вещество [70]. Кроме того, гиперосмолярность мозгового слоя влияет на реакции антиген—антитело, бактерицидность сыворотки, фагоцитоз и позволяет выживать бактериальным формам без клеточной стенки, таким как L-формы, сферопласты и протопласты [70].

При восходящем ПН, как только бактерия преодолевает везикоуретеральный барьер, ей требуется приблизительно 6 ч для достижения проксимальных и дистальных канальцев. В течение 24 ч эпителий канальцев остается нормальным и в это время бактерии размножаются и удваивают свою численность каждые 20 мин. Присутствие бактерий, их рост и выделение эндо- и экзотоксинов вызывает местный и гуморальный ответ организма. Под воздействием хемотаксического фактора в интерстиций мигрируют полиморфно-ядерные клетки, макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки, где они активируются и выделяют цитокины (фактор некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, интерферон), свободные радикалы кислорода (O_2 , OH и H_2O_2), лизосомальные ферменты, медиаторы воспаления (лейкотриены, тромбоксан, простагландин, простагландины), а также вызывают образование оксида азота. Эти вещества поражают не только бактерии, но и собственные клетки хозяина, вызывают в последующем образование рубцов [27]. Особое значение в повреждении клеточных мембран, протеинов, ДНК, базальных мембран имеют свободные радикалы кислорода и уровень антиоксидантов, которые играют защитную роль [25]. У больных с ПН отмечаются активация перекисного окисления липидов и снижение содержания жирорастворимых антиоксидантов в мембранах эритроцитов [21]. Кроме того, в активную фазу заболевания подавляется функциональная активность коры надпочечников и соответственно уменьшается антиоксидантное действие глюкокортикостероидов, повышается функциональная активность щитовидной железы, что может усиливать прооксидантный метаболический эффект [21].

Через 48 ч с момента попадания инфекционного агента в мочевой пузырь полиморфно-нуклеары инфильтрируют канальцы и в их вакуолях начинается фагоцитоз бактерий, при этом обязательно повреждаются клетки канальцев. Увеличение сосудистой проницаемости и отек интерстиция становятся более выраженными [27].

Г.М.Летифов и Г.В.Хорунжий [11] изучали влияние эндотоксинов грамотрицательной флоры (показатель повреждения лейкоцитов липидом *A.E.coli*) на характер течения патологического процесса, условия формирования антиоксидантной защиты и иммунитета при ПН у детей. По данным их наблюдений, в активной фазе ПН имеет место токсикоаллергическое повреждение лейкоцитов у 76% больных. Степень лейкоцитолита коррелирует с формой заболевания и выраженностью синдрома эндогенной интоксикации, оцененной по уровню среднемолекулярных пептидов, лейкоцитарному индексу интоксикации и клиническим симптомам. На фоне синдрома эндогенной интоксикации отмечается уменьшение содержания IgM, IgG, увеличение ЦИК, снижение Т-лимфоцитов и увеличение В-лимфоцитов. Эти изменения носили кратковременный характер и коррелировали с тяжестью интоксикации. Вместе с тем, даже при небольшой выраженности интоксикации часто отмечается стойкое уменьшение Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов.

Дополнительная травма почечной ткани происходит в связи с нарушением кровотока, вследствие агрегации гранулоцитов внутри капилляров почки развивается ишемия с последующим парезом сосудистой стенки, увеличением ее проницаемости. В результате реперфузии в ткань устремляются недоокисленные продукты метаболизма, накопившиеся во время ишемии, свободные радикалы [68].

Несколько местных факторов, включающих гиперосмолярность, недостаточную оксигенацию и кровоснабжение, препятствуют адекватному местному и гуморальному защитному ответу, способствуют росту бактерий и проникновению инфекции в мозговой слой, который служит микроорганизму защитной средой [27].

Говоря о патогенезе ПН и механизмах хронизации, необходимо сказать и об особенностях иммунитета у больных с ПН. При ПН происходит активация местного и гуморального иммунитета в виде выработки антител (АТ) против возбудителя. В частности, при ПН, вызванном *E.coli*, определяются АТ к О-АГ, Р-пилям и в меньшей степени к К-АГ. IgG, IgM и IgA обнаруживаются в месте инфильтрации почечной ткани лимфоцитами [70]. После первичной бактериальной пролиферации антиген пер-

систирует в аморфной форме внутри макрофагов. Несмотря на тенденцию к исчезновению бактериального антигена со временем, он был найден в стерильных почках животных и людей, болевших ПН [70]. Синтез АТ имеет исключительно защитную роль, а механизмы аутоагрессии при ХП не подтверждаются [70]. У больных с ПН в сыворотке крови отсутствуют противопочечные аутоантитела и не синтезируются местно IgG, IgM [70]. Иммунизация людей антителами к О-, К-АГ и рар-пилям значительно уменьшает частоту развития как гематогенного, так и восходящего ПН [70].

Рассматривалась возможность иммунных реакций с белком Тамм—Хорсфалл (БТХ), который может участвовать в повреждении почечной ткани [70]. Сывороточные антитела к БТХ были обнаружены у пациентов с острым ПН и ВУР, но их связь с повреждением почечной ткани остается неясной [70]. На некоторые штаммы *E.coli*, наиболее часто высеваемые при ПН, вырабатываются антитела, перекрестно реагирующие с БТХ [22].

Процесс хронизации обусловлен двумя факторами: 1) особенностями иммунитета у больных; 2) особенностями микроорганизма, вызвавшего ПН. У больных с хроническим ПН, осложненным и неосложненным, в латентной фазе воспаления наблюдаются значительные нарушения иммунореактивности в виде количественного (снижение относительного и абсолютного числа лимфоцитов) и качественного (уменьшение субпопуляции CD4 при нормальном содержании CD8) дефицита Т-клеточного звена иммунитета, сочетающимся со снижением функциональной активности фагоцитов при относительно удовлетворительном состоянии В-системы. Более выраженный иммунодефицит наблюдается у больных с первичным хроническим пиелонефритом. При хроническом пиелонефрите нарушено функционирование кислородозависимых антиинфекционных систем фагоцитов. При ПН отмечается депрессия миграции мононуклеарных фагоцитов, при этом при остром ПН существует прямая зависимость между степенью активности фагоцитов и активностью воспаления. Тогда как при ХП данная корреляция отсутствует, что свидетельствует о декомпенсации этого звена иммунитета. Угнетение функциональной активности фагоцитов при ПН может быть связано с недостаточной опсонической функцией фибронектина [22]. Предсуществующая депрессия клеточных факторов иммунитета способствует как хронизации ПН, так и обострению процесса [9].

Относительно особых характеристик микроорганизмов, предрасполагающих к хронизации ПН, можно отметить наличие факторов персис-

стенции (АИА, АЛА, АКА), полиантибиотикорезистентности, К-антигена, подавляющего опсонизацию и фагоцитоз, а также способности трансформироваться в формы с неполноценной клеточной стенкой (сферопласты, протопласты, L-формы), которые в течение длительного времени могут сохраняться в паренхиме почек [70]. Экспериментально была доказана возможность индуцирования протопластами повреждения почечной ткани, однако исключительно в случае реверсии их в родительские бактериальные формы [70].

Некоторые бактерии способны оставаться в почечной паренхиме в течение длительного времени. Например, клебсиеллы персистируют в течение 24 нед, возможно вследствие недостатка продукции антител против этих бактерий [68].

Приведенные в обзоре данные не претендуют на абсолютную полноту и окончательность. Авторы лишь попытались привлечь внимание нефрологов-практиков к проблеме этиопатогенеза пиелонефрита, которая пока далека от своего разрешения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бомбеева Е.С. Биологическая характеристика штаммов энтеробактерий, выделенных при пиелонефрите у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Ростов н/Д, 1998.—С. 25.
2. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология / И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1995.—Т. 2.—С. 109–140.
3. Борисов И.А. Пиелонефрит и его лечение на современном этапе // Тер. арх.—1997.—Т. 69, № 8.—С. 49–54.
4. Вялкова А.А., Бухарин О.В. Микробиологические критерии бактериурии у детей с латентным пиелонефритом // Российский вестник перинатологии и педиатрии.—1996.—Т. 41, № 6.—С. 54–58.
5. Гриценко В.А., Ляшенко И.Е., Вялкова А.А. Информативность маркеров персистенции *E. coli* при бактериологической диагностике хронического пиелонефрита у детей // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.—1996.—№ 3.—С. 80–83.
6. Ермоленко Е.И., Герасименко Л.М. Особенности пиелонефритогенных *Escherichia coli*, выделенных в различные сроки инфекционного процесса // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.—1989.—Т. 12, № 2.—С. 3–7.
7. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаба Л.Ф. Хронический пиелонефрит // Клини. мед.—1996.—№ 2.—С. 54–56.
8. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология.—СПб., 1998.—478 с.
9. Кулаева Н.Н. Клиническое значение некоторых иммунных, генетических и морфологических маркеров пиелонефрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1993.—25 с.
10. Кулаева Н.Н., Шулуто Б.И. Клиническое значение антигенов гистосовместимости и их комбинации в диагностике хронического пиелонефрита // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 6.—С. 37–39.
11. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В. К патогенезу пиелонефрита у детей // Педиатрия.—1997.—№ 3.—С. 39–41.

12. Лоран О., Гвоздев М., Дубов С. Острый пиелонефрит // *Врач.*—1998.—№ 1.—С. 13–16.
13. Люлько А.В., Суходольская А.В. Воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей.—Киев: Здоровье, 1980.—210 с.
14. Ляшенко И.Э. Факторы персистенции *E. coli*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Оренбург, 1995.—25 с.
15. Майданник В.Г., Митюреева И.А. Прогностическое значение факторов, предрасполагающих к возникновению пиелонефрита // *Лекарска Справа.*—1995.—Т. 5–6.—С. 105–109.
16. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология.—М., 1998.—453 с.
17. Полушин В.И. Эпидемиология заболевания почек в г. Пскове и области. Методика и некоторые итоги диспансеризации больных хроническим гломерулонефритом и хроническим пиелонефритом // *Диспансеризация нефрологических больных / С.И.Рябов.*—Л., 1988.—С. 15–22.
18. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Терапия хронического необструктивного пиелонефрита // *Урол. и нефрол.*—1994.—№ 1.—С. 20–22.
19. Сенцова Т.Б. Иммунобиологические критерии хронизации пиелонефрита // *Педиатрия.*—1997.—№ 2.—С. 64–66.
20. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты.—СПб.: Медиа Пресс, 1996.—256 с.
21. Цветчих В.Е., Крылов В.И., Лернер Г.Я. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние нейрогуморальных механизмов регуляции у больных хроническим пиелонефритом // *Тер. арх.*—1992.—Т. 62, № 11.—С. 80–82.
22. Шулуто Б.И. Воспалительные заболевания почек: пиелонефрит и другие тубулоинтерстициальные заболевания.—СПб.: Ренкор, 1996.—254 с.
23. Шулуто Б.И., Кулаева Н.Н. Клиническое значение некоторых иммунологических показателей при хроническом пиелонефрите // *Тер. арх.*—1993.—Т. 65, № 6.—С. 11–13.
24. Allard J.D., Bertrand K.P. Membrane topology of the pBR322 tetracycline resistance protein tetA-proA gene fusions and implications for the mechanism of the tetA membrane insertion // *J. Biol. Chem.*—1992.—Vol. 267.—P. 17809–17819.
25. Andreoli S.P. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease // *Pediatr. Nephrol.*—1991.—Vol. 5, № 6.—P. 733–742.
26. Bartkova G., Ciznar I., Lehotska V. Characterization of adhesion associated surface properties of uropathogenic *E. coli* // *Folia Microbiol.*—1994.—Vol. 39, № 5.—P. 373–377.
27. Bergeron M. G. Treatment of pyelonephritis in adults // *Med. Clin. North Amer. Antimicrobial Therapy.*—1995.—Vol. 79, № 3.—P. 619–649.
28. Bergman A., Baltz D. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infections in febrile infants and young children // *Pediatrics.*—1999.—Vol. 103, № 4.—P. 843–852.
29. Bingen E. *Escherichia coli* virulence factors in pediatric urinary tract infections // *Archiv Pediatrics.*—1998.—Vol. 5, Suppl. 3.—P. 279–281.
30. Blanco M., Blanco J.E., Alonso M.P. Virulence factors and O groups of *E. coli* isolates from patients with acute pyelonephritis; cystitis and asymptomatic bacteriuria // *Europ. J. Epidemiol.*—1996.—Vol. 12, № 2.—P. 191–198.
31. Boyko E.J., Lipsky B.A. Infection and diabetes // *National Diabetes Data Group (NDDG). Diabetes in America / M.I.Harris.*—Bethesda.M.D: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institution of Health, 1995.—2nd ed.—P. 485–499.
32. Clague J.E., Horan M.A. Urine culture in the elderly: scientifically doubtful and practically useless? // *Lancet.*—1994.—Vol. 344, № 15.—P. 1035–1036.
33. Claudius H. Dysuria in adolescents // *West J. Med.*—2000.—Vol. 172, № 3.—P. 201–205.
34. Craig J.C., Knight J.F., Suresh Kumar P. Effect of circumcision on incidence of urinary tract in preschool boys // *J. Pediatrics.*—1996.—Vol. 128, № 1.—P. 23–27.
35. Culham D. E., Dalgado C., Cyles C.L., Mamelak D. Osmoregulatory transporter ProP influences colonization of the urinary tract by *E. coli* // *Microbiology.*—1998.—Vol. 144, № 1.—P. 91–102.
36. Darouiche R.O., Cadle R., Kil Ki-Soo. Recurrence of bacteriuria and progress to symptomatic urinary tract infections in spinal cord — injured patients // *J. Rehabil. Res. Develop.*—1996.—Vol. 33.—P. 264–269.
37. Dillon M.J., Goonasekara C.D.A. Reflux nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1998.—Vol. 9, № 12.—P. 2377–2383.
38. Dotsch J., Hanze J. Increased urinary adrenomedullin excretion in children with urinary tract infections // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 7.—P. 1686–1689.
39. Finkelstein R., Kasis E., Reinhertz G. Community — aquired UTI in adults: a hospital viewpoint // *J. Hosp. Infections.*—1998.—Vol. 38, № 3.—P. 193–202.
40. Garin E.H. Campos A., Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts // *Pediatr. Nephrol.*—1998.—Vol. 12, № 3.—P. 249–256.
41. Goluszko P., Moseley S.L., Truong L.D. Development of experimental model of chronic pyelonephritis with *Escherichia coli* 075: k5:H — bearing Dr fimbriae: mutation in the dry region prevented tubulointerstitial nephritis // *J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 99, № 7.—P. 1662–1672.
42. Guentzel M. *Escherichia*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, and *Proteus* // *Infectious diseases involving genitourinary system.*—Medmicro.—1996.—Vol. 26.—P. 237–245.
43. Guibert J. Bacteriology of urinary germs responsible for pyelonephritis // *Revue du Practicien.*—1993.—Vol. 43, № 9.—P. 1081–1085.
44. Gupta R., Gupta S., Ganguly N.K. Role of type-1 fimbriae in the pathogenesis of chronic pyelonephritis in relation to reactive oxygen species // *J. Med. Microbiol.*—1997.—Vol. 46, № 5.—P. 403–406.
45. Guyer D.M., Kao J.S., Mobley H.L. Genomic analysis of a pathogenicity island in uropathogenic *E. coli* CFT 073. Distribution of homologous sequences among isolates from patients with pyelonephritis, cystitis, and catheter-associated bacteriuria and from fecal samples // *Infect. Immun.*—1988.—Vol. 66, № 9.—P. 4411–4417.
46. Hale W.B., Van der Woude M.W., Braaten B.A. Regulation of uropathogenic *E. coli* adhesin expression by DNA methylation // *Mol. Genet. Metab.*—1998.—Vol. 65, № 3.—P. 191–196.
47. Harel J., Martin C. Virulence gene regulation in pathogenic *Escherichia coli* // *Vet. Res.*—1999.—Vol. 30, № 2–3.—P. 131–155.
48. Hirose T. Interstitial nephropathy due to chronic bacterial pyelonephritis // *Nippon Rinsho.*—1995.—Vol. 53, № 8.—P. 1963–1968.
49. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin North Amer.*—1997.—Vol. 11, № 3.—P. 551–581.
50. Hulan H. Pyelonephritische Narbenbildung // *Urologe — Ausgabe A* 1993.—Bd. 32, № 1.—S. 16–21.

51. Jacobson S.H., Brauner Y.L. Soluble interleukin-6 receptor, interleukin-10 and granulocyte colony-stimulating factor in acute pyelonephritis: relationship to markers of bacterial virulence and renal function // *Nephron*.—1998.—Vol. 80, № 4.—P. 456–462.
52. Johnson D.E., Lockatelli C.V., Russel R.S., Hebel J.R. Comparison of *E.coli* strains recovered from human cystitis pyelonephritis infections in transurethrally challenged mice // *Infect. Immun. J.*—1998.—Vol. 66, № 7.—P. 3059–3065.
53. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection // *Clin. Microbiol. Rev.*—1991.—Vol. 4, № 1.—P. 80–128.
54. Kerneis S., Gabastou J.M., Bernet-Camard M.F. Human cultured intestinal cells express attachment sites for uropathogenic *Escherichia coli* bearing adhesins of the Dr adhesin family // *FEMS Microbiol. Lett.*—1994.—Vol. 119, № 1–2.—P. 27–32.
55. Kinningham R.B. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Amer. Family Physician*.—1993.—Vol. 47, № 5.—P. 1232–1238.
56. Krcmery S., Dubrava M. Fungal urinary tract infection in patients at risk // *Int. J. Antimicrob. Agents*.—1999.—Vol. 11.—P. 3–4.
57. Kurowski K. The women with dysuria // *Amer. Family Physician*.—1998.—Vol. 57, № 9.—P. 2155–2164, 2169–2170.
58. Lim J.K., Gunther N. W. 4th, Zhao H. In vivo phase variation of *E. coli* type 1 fimbrial genes in women urinary tract infections // *Infect. Immun. J.*—1998.—Vol. 66, № 7.—P. 3303–3310.
59. Lindsay E., Nicolle M.D. Screening for asymptomatic bacteriuria in the elderly // Canadian Task Force on the Periodic Health Examination / Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.—Ottawa: Health Canada, 1994.—P. 966–973.
60. Loeffler I. J. P. Microbes, chemotherapy, evolution and folly // *Lancet*.—1996.—Vol. 348, № 9043.—P. 1703–1704.
61. Majd M., Rushton V.G., Jantusch B. Relationship among vesicoureteral reflux, p-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection // *J. Pediatrics*.—1991.—Vol. 119, № 4.—P. 578–585.
62. Marre R., Hacker J. Contribution of cloned virulence factors from uropathogenic *Escherichia coli* strains to nephropathogenicity in an experimental rat pyelonephritis model // *Infect. Immun.*—1986.—Vol. 54, № 3.—P. 761–767.
63. Mitsumori K., Terai A., Yamamoto S., Yoshida D. Virulence characteristics and DNA fingerprints of *E.coli* isolated from women with acute uncomplicated pyelonephritis // *J. Urology*.—1997.—Vol. 158, № 6.—P. 2329–2332.
64. Miyata H., Isokawa S., Yamamoto T. Influence for cultured renal cell growth ability by toxins of *Escherichia coli* // *Nippon Jinzo Gakkai Shi*.—1997.—Vol. 39, № 7.—P. 710–717.
65. Mizunoe Y., Matsumoto T., Sakumoto M. Renal scarring by mannose-sensitive adhesin of *E.coli* type 1 pili // *Nephron*.—1997.—Vol. 77, № 4.—P. 406–412.
66. Nicolle L.E. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.—Ottawa: Health Canada, 1994.—P. 100–106.
67. Roberts J.A. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1991.—Vol. 17, № 1.—P. 1–9.
68. Roberts J.A. Contribution of experimental pathology to the understanding of human pyelonephritis // *Revue de Practicien*.—1993.—Vol. 43, № 9.—P. 1063–1068.
69. Ross J.H., Kay R. Pediatric urinary tract infection and reflux // *AFP*.—1999.—Vol. 15.—P. 345–348.
70. Rubin R.H., Cotran R.S. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy // *The Kidney* / B.M.Brenner, F.C.Rector.—Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1996.—Vol. 2.—P. 1597–1654.
71. Schaad U.B., Eskola J., Kafetzis D. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group // *Pediat. Infectious Dis. J.*—1998.—Vol. 17, № 7.—P. 639–644.
72. Scott A.G. Diagnosis and management of urinary tract infections: a disease stratification model // *Emergency medicine reports*.—1999.—Vol. 15.—P. 1245–1258.
73. Shaeffer A.J. Die Rolle der Bacterie nadharenz bei Harnwegsinfekten // *Urologe — Ausgabe*, 1993.—Bd. 32, № 1.—S. 17–15.
74. Smith M.B.N. Screening for urinary infection in asymptomatic infants and children // Canadian Task Force on the Periodic Health Examination / Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.—Ottawa: Health Canada, 1994.—P. 220–230.
75. Stamm W.E., Tuerk M. Urinary tract infection // *Harrison's principles of internal medicine* / E.Braunwald, K.J.Iselbacher, R.G.Petersdorf et al.—New York: McGraw-Hill Book Company, 1998.—Vol. 2.—P. 1347–1401.
76. Sulowicz W. Can we prevent late complications of urinary tract infection? // *Przegl. Lek.* 1998.—Vol. 55, Suppl. 1.—P. 58–60.
77. Sultana S.R., Mc Neill S.A., Phillips G. Candidal urinary tract infection as a cause of pneumaturia // *J. Royal Coll. Surgeons Edinburgh*.—1998.—Vol. 43.—P. 198–199.
78. Walter E., Stamm H.D., Hooton T. M. Management of urinary tract infections in adults // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329, № 18.—P. 1328–1334.
79. Yamamoto S., Tsukamoto T., Terai A. Distribution of virulence factors in *E. coli* isolated from urine of cystitis patients // *Microbiol. Immunol.*—1995.—Vol. 39, № 6.—P. 401–404.
80. Yoshikawa T.T., Nicolle L.E., Norman D.C. Management of complicated urinary tract infection in older patients // *J. Amer. Geriatr. Soc.*—1996.—Vol. 44.—P. 1235–1241.
81. Zhang J.P., Normar K.S. Induction of gene expression in *E.coli* after pilus-mediated adherence // *Science*.—1996.—Vol. 273, № 5279.—P. 1234–1236.

Поступила в редакцию 12.04.2000 г.