

УДК: 616.61-002.3-036.1-053.2:616-018.74-008.6

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ: ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

К.У. Вильчук<sup>1</sup>, Н.А. Максимович<sup>2</sup>, Н.И. Хлебовец<sup>2</sup>, М.П. Волкова<sup>2</sup><sup>1</sup>-ГУ "Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя", Минск, Беларусь<sup>2</sup>-УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

**Цель.** Установить особенности клиники пиелонефритов у детей с дисфункцией эндотелия.

**Материал и методы.** Обследованы 100 детей (возраст  $10,0 \pm 3,7$  лет) с пиелонефритами без дисфункции ( $n=20$ ) и с дисфункцией эндотелия ( $n=80$ ). Для диагностики дисфункции эндотелия использовали тест с реактивной гиперемией.

**Результаты.** У детей с дисфункцией эндотелия выявлено более тяжелое течение пиелонефрита, проявляющееся ознобом, болями в животе, более высоким уровнем лабораторной активности и артериального давления.

**Выводы.** Результаты могут быть использованы в практической нефрологии.

**Ключевые слова:** дети, пиелонефрит, оксид азота, дисфункция эндотелия, клиника, артериальное давление.

### Введение

По данным ВОЗ, распространность патологии органов мочевой системы у детей занимает второе место после заболеваний респираторного тракта и составляет 2,9-3,4% [2]. В Республике Беларусь заболевания почек выявляются в среднем у 1,5% детей [3].

Современная диагностика и адекватное лечение, особенно в детском возрасте, очень важны для предупреждения хронических заболеваний почек с нарушениями их функции [10].

Согласно современным представлениям, повреждение нефрона опосредовано участием NO-зависимых механизмов. Почечная патология часто сопровождается сердечно-сосудистыми осложнениями вследствие ингибирования NO-зависимых механизмов вазодилатации, которые лежат в основе ауторегуляции кровообращения [7]. Показано, что патогенез умирания при почечной недостаточности также имеет сосудистую основу и характеризуется нарушением NO-обусловленных механизмов регуляции кровообращения и гомеостаза [11].

Как известно, пиелонефриты в детском возрасте преимущественно имеют инфекционную природу. В моче идентифицировано 36 патогенных микроорганизмов: 63,8% E. Coli, 13,8% - P. Mirabilis, 11,1% - K. Pneumoniae, 5,5% - Candida a., 2,7% - S. Saprofiticus, 2,7% - P. Aeruginosa. Чаще всего пиелонефрит вызывается кишечной палочкой, энтерококком, протеем, стафилококками, стрептококками. Согласно многоцентровым исследованиям, проведенным в разных регионах России в 2001 году, основными возбудителями пиелонефрита в настоящее время являются энтеробактерии, среди которых кишечная палочка обнаруживалась в среднем у 53% больных (от 40,3% до 83,3%) [4]. Развитие пиелонефрита в значительной степени зависит от общего состояния организма, снижения его защитных свойств. При этом самые различные факторы вносят вклад в патогенез воспалительного процесса. Среди эндогенных факторов риска ведущая роль в развитии пиелонефрита у детей первых двух лет жизни принадлежит аномалиям развития мочевых путей, таким как клапаны задней части мочеиспускательного канала, уретроцеле и наиболее часто - пузырно-мочеточниковый рефлюкс [2]. При микробно-воспалительных процессах активируются и механизмы защиты. Их изучение позволит в большей степени понять механизмы повреждения, склерозирования почечной ткани при инфекциях мочевых путей [9].

Уретелий представляет собой анатомический барьер для проникновения инфекции в ткань почки, способен к

экспрессии рецепторов для узнавания патогенных агентов [12]. В результате активации рецепторов под влиянием бактерий происходит экспрессия цитокинов, адгезивных молекул и других воспалительных медиаторов: комплемента, бактерицидных пептидов, хемокинов, дефензинов, включая простаноиды и NO [8].

Имеются все основания предполагать, что патогенез повреждения почек при пиелонефрите, как и при гломерулонефрите [6], также обусловлен участием NO-зависимых механизмов, которые могут включаться в патогенез возникающих нарушений. Избыточная продукция оксида азота, образующегося индуцируемой NO-синтазой в клетках макрофагальной природы, может оказывать цитотоксическое действие как непосредственно, благодаря наличию окислительных свойств, особенно у его метаболита пероксинитрита, так и опосредованно, через дисфункцию эндотелия и связанные с ней нарушения почечного кровотока [13, 14]. Основанием для таких предположений является наличие при пиелонефритах бактериальной обсемененности, при которой в организм попадают активаторы индуцируемой NO-синтазы - липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов (E. Coli и др.) и резко выраженного воспалительного компонента [10].

Учитывая изложенное выше, актуальной остается проблема поиска клинических, лабораторных и инструментальных признаков, характеризующих течение пиелонефритов у больных с патологически сниженной эндотелией - зависимой вазодилатацией. Работы педиатрического плана по данной проблеме единичны [5]. В связи с этим проведение данных исследований в педиатрической клинике является актуальным. На наш взгляд, позволит обнаружить новые клинические и лабораторные маркеры ДЭ при микробно-воспалительных заболеваниях у детей и повысит эффективность лечебных мероприятий.

**Цель исследования** - изучить клинические, лабораторные и инструментальные признаки течения пиелонефритов у детей, протекающих на фоне дисфункции эндотелия.

### Материалы и методы исследования

Всего находилось под наблюдением 140 детей: 100 детей с пиелонефритами (острые - 56, хронические - 44 пациента) от 3 до 18 лет, проходивших стационарное лечение в условиях УЗ "ДОКБ" г. Гродно (основная группа) и 40 практически здоровых детей (группа сравнения).

У всех пациентов в начале и в конце госпитализации

была осуществлена электроплетизмографическая оценка NO-синтазной активности эндотелия сосудов. У 100 детей с пиелонефритами и у практически здоровых детей осуществлено полное клиническое обследование согласно протоколам МЗ РБ, изучено функциональное состояние почек.

Всем детям проводились общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, анализы мочи по Нечипоренко, Зимницкому, посевы мочи на микрофлору, лейкоцитограмма мочи, УЗИ почек, по показаниям микционная цистоуретрография, экскреторная урография, динамическая сцинтиграфия почек, цистоскопия, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, эхокардиография.

Дети с пиелонефритами по степени угнетения эндотелий - зависимой вазодилатации были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа ( $n=20$ ) с сохраненной способностью к эндотелий - зависимой вазодилатации или без дисфункции эндотелия и 2-я подгруппа ( $n=80$ ) с патологически низкой способностью к эндотелий - зависимой вазодилатации или с дисфункцией эндотелия. Группы и подгруппы обследованных детей не различались между собой ( $p>0,05$ ) по возрастному, половому и массо-ростовому показателям.

Электроплетизмографическая оценка NO-синтазной активности эндотелия сосудов предплечья осуществлялась по общепринятой методике в нашей модификации на реоанализаторе (Реоанализатор 5А-05, Украина). С этой целью использовали тест с постокклюзионной реактивной гиперемией, характеризующий степень выраженности зависимой от эндотелия дилатации сосудов предплечья в первые 2 минуты после 4 минутной окклюзии кровотока плечевой артерии. Окклюзия кровотока плечевой артерии достигалась путем наложения на плечо манжеты манометра для измерения артериального давления и повышения в ней давления до 180-200 мм рт. ст. Увеличение пульсового кровотока в предплечье после окклюзии на 10% и ниже трактовали как дисфункцию эндотелия [1].

Центральная и периферическая гемодинамика (ЦГ, ПГ) оценивалась нами путем реокардиографии и реовазографии (Реоанализатор 5А-05, Украина).

Обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы "Statistica 6,0". Оценка корреляционных зависимостей осуществлялась по критерию Спирмана.

#### Полученные материалы и обсуждение

По результатам теста с реактивной гиперемией установлено, что у здоровых детей зависимая от эндотелия постокклюзионная дилатация сосудов оказалась сохраненной, так как максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье на первых двух минутах после окклюзии, по сравнению с исходными данными, составил  $19,9\pm4,46\%$  ( $p<0,001$ ). Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после окклюзионной пробы в обследованной группе детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы на фоне различной активности воспалительного процесса был на  $7,3\pm4,80\%$  выше исходных данных ( $p<0,001$ ). У больных с пиелонефритами 1-й подгруппы максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье на первых 2-х минутах после окклюзии, по сравнению с исходными данными, составил  $5,2\pm2,35\%$ , в то время как у детей 2-й подгруппы максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после окклюзии составил  $15,4\pm3,3\%$  ( $p<0,001$ ). Следует отметить, что максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье на первых 2-х минутах

после окклюзии у детей с пиелонефритами 1-й подгруппы был ниже, чем в группе сравнения ( $19,9\pm4,46\%$ ,  $p<0,001$ ). Во 2-й подгруппе максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после окклюзии не отличался от цифр в группе сравнения ( $p>0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о снижении NO-синтазной активности эндотелиоцитов и развитии системной дисфункции эндотелия у большей части детей с пиелонефритами.

Показатели общего анализа крови у больных двух анализируемых подгрупп в основном не различались между собой, однако у больных с дисфункцией эндотелия преобладали явления эозинофилии, палочко-ядерного сдвига нейтрофилов, а также наблюдалось более выраженное ускорение СОЭ ( $24,8\pm15,2$  мм/ч по сравнению с  $17,9\pm10,5$  мм/ч,  $p<0,01$ ). В подгруппе детей с дисфункцией эндотелия реализовалась корреляционная зависимость между максимальным пульсовым кровотоком и скоростью оседания эритроцитов крови ( $R=-0,25$ ,  $p<0,01$ ).

У пациентов с дисфункцией эндотелия отмечался более высокий уровень мочевины ( $5,0\pm4,2$  ммоль/л и  $4,6\pm1,6$  ммоль/л, соответственно,  $p<0,05$ ) и СРБ ( $6,8\pm9,2$  мг/л и  $3,6\pm3,0$  мг/л, соответственно,  $p<0,05$ ). На данном фоне у них реализовалась отрицательная корреляционная зависимость между максимальным пульсовым кровотоком и уровнем креатинина крови ( $R=-0,28$ ,  $p<0,004$ ).

У детей с пиелонефритом, имеющих дисфункцию эндотелия, выявлена более низкая относительная плотность мочи ( $1005,0\pm109,4$  и  $1016,0\pm59,0$ , соответственно,  $p<0,05$ ), более выраженная лейкоцитурия ( $28,3\pm21,2$  и  $16,4\pm17,0$ , соответственно,  $p<0,01$ ), эритроцитурия  $1,3\pm2,1$  и  $0,9\pm1,8$ , соответственно,  $p<0,05$ ), цилиндртурия ( $2,4\pm1,52$  и  $0,5\pm2,24$ , соответственно,  $p<0,001$ ) и обнаружен почти в два раза более высокий уровень плоского эпителия в моче ( $p<0,05$ ).

Данная тенденция отмечена и при исследовании анализа мочи по Нечипоренко, в котором также наблюдалась более высокий уровень лейкоцитурии ( $16,6\pm46,1\times10^6$ /л и  $9,6\pm11,7\times10^6$ /л, соответственно,  $p<0,001$ ) и микрогематурии ( $1,0\pm4,7\times10^6$ /л и  $0,6\pm1,1\times10^6$ /л, соответственно,  $p<0,05$ ) у пациентов с дисфункцией эндотелия.

Показатели лейкоцитограммы мочи в обеих подгруппах существенно не отличались и демонстрировали преобладающую нейтрофильную лейкоцитурию (почти в 3 раза) над количеством лимфоцитов в моче.

Относительный уровень бактери尿, а также микробное число в моче также были более высокими у пациентов с пиелонефритами, имеющими дисфункцию эндотелия ( $2,4\pm1,1\times10^6$ /л и  $0,26\pm1,1\times10^6$ /л, соответственно,  $p<0,05$ ). Преобладали микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae (у 69%), семейства Proteus (у 11%), Streptococcus saprophyticus (у 17%) и рода Candida (в 3%). В подгруппе пациентов с дисфункцией эндотелия выявлена отрицательная корреляционная зависимость между максимальным пульсовым кровотоком и уровнем микробной обсемененности мочи ( $R=-0,44$ ,  $p<0,001$ ).

При ультразвуковом исследовании размеры почек в обеих подгруппах не отличались друг от друга, частота патологических изменений чашечно-лоханочной системы в обеих подгруппах была одинаковой (17% и 16%, соответственно - преобладали паренхиматозные перетяжки, а в 6% случаев выявлена гипоплазия почек).

При проведении экскреторной урографии в 73,8% случаев выявлен нефронтоз, удвоение почек - в 6,6%, гидroneфроз в 13,2%, замедленное выведение контраста отмечено у 6,6% детей. Различий между подгруппами не выявлено.

Установлено, что у большего количества пациентов с дисфункцией эндотелия наблюдались озноб, боли в животе.

При изучении центральной гемодинамики выявлено, что частота сердечных сокращений у пациентов с пиелонефритами оказалась выше, чем в группе сравнения, а уровень систолического, диастолического и среднего артериального давления у детей с дисфункцией эндотелия оказались более высокими по сравнению с группой сравнения ( $p<0,05$ ) и с подгруппой пациентов, не имеющих дисфункции эндотелия ( $p<0,05$ ). В подгруппе пациентов с дисфункцией эндотелия выявлены корреляционные зависимости между максимальным пульсовым кровотоком с частотой сердечных сокращений ( $R = 0,17$ ,  $p<0,05$ ), ударным объемом сердца ( $R = -0,19$ ,  $p<0,02$ ) и минутным объемом кровообращения ( $R = -0,19$ ,  $p<0,001$ ). Также в данной подгруппе пациентов выявлены отрицательные корреляционные зависимости между максимальным пульсовым кровотоком с уровнем систолического ( $R = -0,37$ ,  $p<0,001$ ), диастолического ( $R = -0,38$ ,  $p<0,001$ ) и среднего артериального давления ( $R = -0,37$ ,  $p<0,001$ ). Выявленная вазоконстрикторная направленность гемодинамики сохранилась при исследовании периферической гемодинамики - время медленного наполнения сосудов кровью оказалось более удлиненным у пациентов с дисфункцией эндотелия ( $p<0,05$ ), а время быстрого наполнения сосудов - более коротким у детей без дисфункции эндотелия ( $p<0,05$ ). Соответственно, коэффициент соотношения времени быстрого наполнения к времени медленного наполнения сосудов оказался более высоким (почти в два раза) у пациентов с дисфункцией эндотелия. Данный факт свидетельствует о преобладании процессов периферической вазоконстрикции сосудов ( $p<0,05$ ). В подтверждение этому в подгруппе пациентов с дисфункцией эндотелия выявлены корреляционные зависимости между максимальным пульсовым кровотоком и временем медленного кровенаполнения мелких и средних артериальных сосудов ( $R = 0,21$ ,  $p<0,01$ ), а также с временем быстрого кровенаполнения крупных артериальных сосудов ( $R = -0,32$ ,  $p<0,01$ ).

Таким образом, на фоне существенных нарушений гемодинамики у детей с пиелонефритами при угнетении NO-сintéзной активности эндотелия обнаружен ряд лабораторных и инструментальных признаков, характеризующих особенности клинического течения пиелонефритов с дисфункцией эндотелия. Об этом свидетельствует характеристика гемодинамики и клиники, описанная выше.

Неизвестно, связаны ли эти вазоконстрикторные реакции сосудов только с функциональным угнетением эндотелиальной NO-сintéзы или данные реакции являются следствием и морфологического повреждения эндотелиоцитов вследствие окислительного стресса.

## Выводы

1. Впервые доказано, что у 80% детей с пиелонефритами обнаружено снижение NO-сintéзной активности эндотелиоцитов и диагностирована дисфункция эндотелия сосудов ( $p<0,001$ ), а у 20% детей NO-сintéзная активность эндотелия оказалась в пределах нормы.

2. У пациентов с пиелонефритами, имеющих дисфункцию эндотелия, по сравнению с детьми без дисфункции эндотелия чаще наблюдаются озноб, боли в животе, цилиндрuria, эозинофilia, палочко-ядерный сдвиг нейтрофилов, высокий уровень ускоренного СОЭ, мочевины, СРБ, низкий удельный вес мочи, нейтрофильная лейкоцитурия, эритроцитурия, высокое содержание плос-

кого эпителия в моче и высокий уровень микробной обсеменённости мочи. В данной подгруппе выявлены отрицательные корреляционные зависимости между максимальным пульсовым кровотоком и скоростью оседания эритроцитов крови, с уровнем креатинина крови и уровнем микробной обсеменённости мочи.

3. Из показателей центральной и периферической гемодинамики у пациентов с пиелонефритами, имеющих дисфункцию эндотелия, выявлены активация хронотропной функции сердца, более высокий уровень систолического, диастолического и среднего артериального давления, а также удлинение времени медленного наполнения сосудов кровью. В данной подгруппе выявлены отрицательные корреляционные зависимости между максимальным пульсовым кровотоком с ударным объемом сердца, с минутным объемом кровообращения, с уровнем систолического, диастолического и среднего артериального давления.

## Заключение

Таким образом, у детей с дисфункцией эндотелия имеет место более манифестное течение микробно-воспалительных заболеваний почек, проявляющееся ознобом, болями в животе, более высоким уровнем лабораторной активности и артериального давления, что следует учитывать при разработке протоколов обследования и лечения пациентов с пиелонефритами.

## Литература

1. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович, Н.Е. Максимович // Методические рекомендации МЗ РБ. - Гродно. - 2001. - 19с.
2. Детская нефрология / Под ред. Н. Сигела. - Москва, Практика, 2006. - 335 с.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь // Официальный статистический сборник за 2004 г. - Мин.: ГУРНМБ. - 2005. - 356с.
4. Игнатова М.С. Диагностика и лечение нефропатий у детей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 336 с.
5. Кушніренко С.В. Клинико-биохимические аспекты хода острого и хронического пиелонефрита у детей и коррекция нарушений метаболизма в комплексном лечении: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14. 01. 10 // Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України. - К., 2003.
6. Раковська Л.О. Эндотелизажні фактори патогенеза гломерулонефриту у дітей: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 // Харк. Держ. мед. ун.-т. - Х., 2003. - 19 с.
7. Blum M., Yachnin T., Wollman Y. Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure // Nephron. - 1998. - V. 79. - P. 265 - 268.
8. Ialenti A., Ignaro A., Moncada S. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide // Eur. J. Pharmacol. - 1992. - V. 211. - P. 177 - 182.
9. Jahnukainen T., Chen M., Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection // Pediatr. Nephrol. - 2005. - V. 20(8). - P.1043-1053.
10. Kanellopoulos T.A., Salakos C., Spiliopoulou I., Ellina A., Nikolakopoulou N. M., Papanastasiou D. A. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study // Pediatr. Nephrol. - 2006. - V. 21(8). - P. 1131 - 1137.
11. Kari J. A., Donald A. E., Vallance D. T. et al. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure // Kidney Int. - 1997. - V. 52. - P. 468-472.
12. Mancini G.B., Henry G.C., Macoya C. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor

- dysfunction in patients with coronary artery disease The TREND study // Circulation. - 1996. - V. 94. - P. 258 - 265.
13. Prasad A., Zhu J., Halcox J.P. Relation between infections and endothelial dysfunction // Circulation. - 2000. - V. 102. - P. 245.
14. Qiu C., Muchant D., Beierwaltes W.H. Evolution of chronic nitric oxide inhibition hypertension: relationship to renal function / / Hypertension. - 1998.-V. 31., №1. - P.21-26.

## PYELONEPHRITIS COURSE FEATURES IN CHILDREN WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: LABORATORY AND INSTRUMENTAL INVESTIGATION FINDINGS

K.U. Vilchuk<sup>1</sup>, N.A. Maksimovich<sup>2</sup>, N.I. Chlebovets<sup>2</sup>, M.P. Volkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>-National Research Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

<sup>2</sup>-Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*The purpose. To establish pyelonephritis clinic features in children with endothelial dysfunction.*

*Material and methods. 100 children (age 10.0±3.7) with pyelonephritis without dysfunction (n=20) and with endothelial dysfunction (n=80) have been investigated. The endothelial dysfunction was diagnosed by the reactive hyperemia test.*

*Results. The most severe pyelonephritis course was revealed in children with endothelial dysfunction. It was manifested by fever, abdomen pain, higher level of laboratory parameters and increased arterial pressure.*

*Conclusions. The results can be used in practical nephrology.*

**Keywords:** children, pyelonephritis, nitrogen oxide, endothelial dysfunction, clinic, arterial pressure.

Адрес для корреспонденции: pedI@grsmu.by

Поступила 28.02.13