

### **Выводы**

1. Оперативное удаление опухоли и последующая лучевая терапия больных РМЖ вызывает развитие в ротовой полости воспалительно-дистрофических процессов, которые усиливаются при последующей полихимиотерапии.

2. Одновременно с этими процессами в ротовой полости происходит ослабление защитной антиоксидантной системы.

3. Полученные данные дают основание для назначения таким больным противовоспалительной и антиоксидантной терапии.

### **Литература**

1. Сухина И.С. Особенности состояния слизистой оболочки ротовой полости и губ у пациенток с раком молочной железы на этапах адъювантной полихимиотерапии / И.С. Сухина, И.И. Соколова // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – т. 2, вип. 2. – С. 251-255.

2. Сухина І.С. Особливості функціональної активності слинних залоз за даними сіалометрії у хворих на рак молочної залози / І.С. Сухина, І.І. Соколова // Український стоматол. альманах. – 2012. – № 4. – С. 60-63.

3. Перевозчикова Н.И. (ред.) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Перевозчикова (ред.). – М.: Практическая медицина, 2005. – 2 изд. – 704 с.

4. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002.

Работа поступила в редакцию 30.01.2014 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.61 - 002.3 - 092-07

*А. Н. Лиходед, В. В. Шухтин, А. И. Гоженко*

## **К ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА**

ГП УкрНИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

**Реферат.** А. Н. Лиходед, В. В. Шухтин, А. И. Гоженко. **К ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА.** Цель настоящего исследования – разработать и апробировать в клинических условиях новый способ диагностики пиелонефрита путем выявления в моче лейкоцитов с маркерами CD38, CD45. Приводится также описание клинического случая диагностики пиелонефрита, который демонстрирует возможности предложенного метода. Метод защищён патентом Украины.

**Ключевые слова:** цитокин, пиелонефрит, диагностика.

**Реферат.** О. М. Лиходед, В. В. Шухтін, А. І. Гоженко. **ДО ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ.** Мета дослідження – розробити і опробувати у клінічних умовах новий засіб діагностики пієлонефриту шляхом виявлення в сечі лейкоцитів з маркерами CD38, CD45. Надається також опис клінічного випадку діагностики пієлонефриту, який демонструє можливості запропонованого засобу. Засіб захищений патентом України.

**Ключові слова:** цитокін, пієлонефрит, діагностика.

**Summary.** A. Likhoded, V. Shukhtin, A. Gozhenko. **ABOUT DIAGNOSIS OF PYELONEPHRITIS.** The Authors describe a new method of pyelonephritis diagnosis by means of the definition of leucocytes with markers CD38 and CD45 in urine sample. A clinical case is discussed. The method is covered by Ukrainian patent.

**Key words:** cytokine, pyelonephritis, diagnosis.

**Введение.** В структуре общей инфекционной заболеваемости инфекция мочевых путей (ИМП) прочно занимает 2-е место, уступая лишь респираторным инфекциям. Пиелонефрит, несмотря на то, что он является одним из проявлений ИМП, выявляется во много раз реже [2, 9]. Клинически, особенно в амбулаторных условиях, точно определить уровень, на котором протекает воспалительный процесс в мочевых путях и установить его обострение, зачастую чрезвычайно сложно. Во многих странах предпочитают избегать топической диагностики, а говорят о неосложненной, осложненной или рецидивирующей ИМП. Так, цистит - пример неосложненной ИМП, пиелонефрит может быть как неосложненным, так и осложненным. В последнем случае он возникает на фоне мочекаменной болезни, почечных кист, аномалий развития. Эти же факторы обуславливают и рецидивы заболевания [4, 7]. Развитию пиелонефрита способствуют аномалии мочевыделительной системы, пузырно-мочеточниковый и мочеточниково - лоханочный рефлюксы, беременность, ДГПЖ и другие обструктивные процессы, нарушающие уродинамику, а также различные заболевания, снижающие иммунитет (диабет, миеломная болезнь) или повреждающие интерстиций почек (подагра, анальгетическая нефропатия) [5]. ИМП чаще всего вызывает аутофлора.

В норме мочевой тракт стерилен, инфекция развивается только в том случае, если микроорганизмы преодолевают защитный барьер. В зависимости от рефлюкса мочи больных с рецидивирующим течением ХП подразделяют на две категории. Если рефлюкс отсутствует, выявляют атакующие штаммы *E.coli*, маннозорезистентни ворсинки, имеющие специфически связываются с клетками уроэпителия. При наличии рефлюкса, как правило, высевают неадгезивные штаммы. Итак, адгезивные штаммы преобладают при первичном хроническом пиелонефрите. Обструктивные уropатии или рефлюксы уменьшают необходимость в адгезивных свойствах патогенных микробов. Однако следует помнить об имеющей место закономерности - *E.coli* прикрепляется к обоим типам уроэпителиальных клеток, тогда как *Proteus mirabilis* прилипает только к клеткам слизывающегося эпителия, поэтому для инфицирования *Proteus mirabilis* требуется нарушение оттока мочи, вследствие этого *Proteus mirabilis* высеивается при обструктивных вторичных хронических пиелонефритах. Если нет препятствия оттоку мочи, развитие хронического пиелонефрита можно объяснить имеющейся функциональной обструкцией, которую вызывают эндотоксины вследствие нарушения нервной передачи в клетках гладкой мускулатуры мочевых путей и ведущее к параличу уретральной перистальтики. Вследствии этого возникает функциональная обструкция мочеточника, например, при уретритах, повышается внутримочеточниковое и внутрилоханочное давление, а этого достаточно для пузырно-мочеточникового и почечно-лоханочного рефлюксов. Ретроградное продвижение бактерий при этом способствует инфицированию почек и, таким образом, развивается хронический пиелонефрит, если нет препятствия оттоку мочи. Проблема патогенетического обоснования лечения хронического пиелонефрита еще не решена. Традиционная терапия воздействует одновременно, в лучшем случае, только на некоторые звенья патогенеза пиелонефрита, обеспечивая лишь кратковременный терапевтический эффект, не предупреждает рецидивы заболевания, и нередко является причиной развития побочных реакций и осложнений.

Особое внимание следует уделить L-формам бактерий, протопластам (тела бактерий, лишенные оболочек, способные поддерживать инфекцию), грибам рода

Candida, которые также могут вызывать хронический пиелонефрит. Тем не менее, ведущим возбудителем при возникновении пиелонефрита является E.coli. По данным разных авторов, кишечная палочка является причиной хронического пиелонефрита в 35-75% случаев. Как известно, штаммы кишечной палочки обладают способностью к адгезии, обусловленной наличием специальных органелл у этих бактерий. В связи с феноменом «прилипания» кишечная палочка не вымывается током мочи из мочевых путей. Кроме того, токсины кишечной палочки угнетают перистальтику мочеточников, что повышает внутрилоханочное давление и этим самым способствует восхождению инфекции и стазу мочи. Как правило, первичное заражение стафилококком или кишечной палочкой находится в прямой зависимости от расположения первичного очага инфекции в организме. Стафилококк, в основном, вызывает пиелонефрит тогда, когда очаг инфекции находится вне мочевых путей и кишечника. У больных, у которых инфекция проникла в почку или в почечную лоханку из нижних мочевых путей или половых органов, как правило, преобладает колибациллярная флора. Вирулентность условно - патогенных микроорганизмов невелика, они вызывают пиелонефрит в тех случаях, когда у больного снижен иммунный статус и неспецифическая резистентность. Это позволяет условным патогенам, достигшим критического числа –  $10^5$  КОЭ/мл, вызывать клинически выраженный процесс. При повышенной вирулентности величина критического числа может снижаться.

Как правило, величина титра бактериурии прямо коррелирует с клиническими проявлениями болезни: чем ярче выражена клиническая симптоматика, тем выше титр возбудителя. При хронизации процесса величина критического числа снижается и может быть меньше диагностического титра ( $10^5$  КОЭ/мл).

Попадание микробов в почку возможно гематогенным, лимфатическим и восходящим путем. Гематогенное инфицирование обычно происходит на фоне системных инфекций, протекающих с бактериемией. В этих случаях, как правило, развивается острый двусторонний гнойный так называемый метастатический пиелонефрит, протекающий с высокой лихорадкой, лейкоцитозом, повышением СОЭ, явлениями общей интоксикации [1]. При лимфатическом пути инфицирования предполагается поступление микробов из кишечника в почку по лимфатическим сосудам. Нередко данный вид пиелонефрита возникает у больных с атонией кишечника [6]. Бактериальная инвазия почечной ткани вызывает миграцию в очаги воспаления гранулоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток, которые, с одной стороны, усиливают антибактериальную защиту, а с другой, продуцируя цитокины и другие биологически активные вещества, могут вызвать деструкцию почечной ткани. Экспериментально было показано, что разрушение паренхимы почек на 90% обусловлено цитокинами.

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих, главным образом, в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций. Согласно современным представлениям о законах общей патологии, в основе развития любого заболевания лежит нарушение межклеточных взаимодействий и дисбаланс в системе цитокинов. Клетки в ответ на повреждение вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических, проапоптозных медиаторов – цитокинов. Сеть цитокинов является важнейшим инструментом иммунной системы, осуществляющим взаимодействие клеток разного типа в иммунном ответе. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции этих молекул и клиническими характеристиками патологического процесса. На основании этих данных постоянно расширяются области медицины, в которых определение уровня цитокинов в крови или биологических средах твердофазным иммуноферментным методом может дать ценную информацию для диагностики или прогноза течения заболевания, а также мониторинга эффекта терапии. Сегодня цитокины выделены в самостоятельную систему регуляции, существующую наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза, причем, все три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. Цитокины, выделяемые преимущественно клетками системы иммунитета, получили название интерлейкинов (ИЛ) - факторов межлейкоцитарного взаимодействия. Все они являются гликопротеинами с молекулярной массой (ММ) от 15 до 60 KDa. Выделяются лейкоцитами при стимуляции продуктами микробов и другими антигенами. В процессе дифференцировки

на мембранах клеток системы иммунитета появляются макромолекулы - маркеры, соответствующие определенной стадии развития. Они получили название CD-антигенов (от английского - clusters of differentiation - кластеры дифференцировки). В настоящее время их известно более 200. CD38 - имеют активированные Т - и В-лимфоциты, некоторые В-лимфоциты, трансмембранный глипопротеин, плейотропный экзонзим, усиливает пролиферацию В-клеток. CD45 - имеется на всех лейкоцитах, тирозинфосфатаза, участвует в активации лимфоцитов, существует в 5 изоформах, ММ 18-220 kDa [10].

**Цель исследования:** провести клиническую оценку нового способа диагностики пиелонефрита, разработанного авторами.

Существует несколько маркеров заболевания почек - изменения в анализах крови (повышение мочевины, креатинина, электролитные нарушения, снижение скорости клубочковой фильтрации), в анализах мочи (мочевой синдром), либо структуры почек при их визуализации. Диагностические методы исследования заболеваний почек постоянно продолжают совершенствоваться. Так, с целью объективизации диагностики пиелонефрита нами предложено выявлять в моче лейкоциты с маркерами CD38, CD45. Ниже предлагается описание клинического случая диагностики пиелонефрита, который демонстрирует возможности предложенного метода.

**Клинический случай:**

Больная Ю., 26 лет, поступила в отделение урологии urgently, с жалобами на боли в поясничной области, общую слабость, повышение температуры тела до 40° С, явления дизурии. Из анамнеза: в 1997 и в 2007 г.г. перенесла острый необструктивный пиелонефрит, 2013 г.- дважды перенесла острый необструктивный пиелонефрит, находилась на стационарном лечении. В период беременности обострения пиелонефрита не наблюдала, беременности – 2, роды - 2 в срок. Большой экскреторная урография и РКТ не проводились ввиду аллергии на йодсодержащие препараты. При осмотре: язык влажный, не обложен. Кожные покровы обычной окраски. Дыхание аускультативно везикулярное, хрипов нет, дыхание проводится во всех отделах. Деятельность сердца ритмичная, аускультативно. Артериальное давление - 120 / 60 мм. рт. ст., пульс – 79 уд/мин., удовлетворительных свойств. Живот в размерах не увеличен, участвует в акте дыхания, пальпаторно мягкий, несколько болезненный по левому фланку, печень у края реберной дуги. Область почек при пальпации интактна. Симптом Пастернацкого отрицательный справа, слева резко положительный. Периферических отеков у больной на момент осмотра не отмечается. Периферические лимфоузлы не увеличены. Больной были выполнены следующие обследования:

**Результаты обследования: УЗИ почек**

<p>Почка правая:          Контур: ровный, четкий;          Расположение: обычное; от диафрагмы лежа – 40 мм., стоя – 45 мм.;          Дыхательная экскурсия: сохранена;          Линейные размеры: в пределах нормы: длина – 111 мм., ширина – 59 мм., толщина – 42 мм.;</p>	<p>Почка левая:          Контур: неровный, четкий;          Расположение: обычное;          Дыхательная экскурсия: сохранена;          Линейные размеры: нормы: длина – 112 мм., ширина – 62 мм., толщина – 45 мм.;</p>
<p>Паренхима: однородная, обычной эхогенности;          Толщина: на полюсах в пределах нормы: 20мм, средний сегмент – 18мм;          Кортико-медуллярная дифференцировка: сглажена;          Паренхиматозно – синусное отношение: не нарушено 2:1;</p>	<p>Паренхима: неоднородная, обычной эхогенности;          Толщина: на полюсах 19 - 20 мм, в пределах средний сегмент – 21 – 24 мм.; утолщена.          Кортико-медуллярная дифференцировка: сглажена;          Паренхиматозно - синусное отношение: не нарушено 2:1;</p>

Образования: не визуализируются;  
 ЧЛС: Лоханка: внутривертебрычного типа, не расширена, передне – задний размер: 15 мм.;  
 Чашечки: не расширены;  
 Стенки ЧЛС: не изменены;  
 Мочеточник: не расширен, шириной до 1,6 мм., визуализируется на протяжении 20 мм от ЛМС;  
 Конкременты: не определяются;  
 Мочевой «песок», кристаллы солей: умеренное количество;  
 Паранефральная клетчатка: не изменена.

Образования: в среднем сегменте, по латеральному контуру – изогипоэхогенный участок с нечетким гиперэхогенным контуром, размерами 21\*22мм. В режиме ЦДК – усилен сосудистый рисунок, скорость кровотока повышена – очаг инфильтрации  
 ЧЛС: Лоханка: внутривертебрычного типа, не расширена, передне – задний размер: 16 мм.;  
 Чашечки: не расширены;  
 Стенки ЧЛС: уплотнены, утолщены;  
 Мочеточник: не расширен, шириной до 1,9 мм., визуализируется на протяжении 20 мм от ЛМС;  
 Конкременты: не определяются;  
 Мочевой «песок», кристаллы солей: умеренное количество;  
 Паранефральная клетчатка: не изменена.

*Анализ мочи обшей.* Доставленное количество, 60,0 мл.; Цвет – желтый; Прозрачность – прозрачная; Относительная плотность - 1015; Реакция – сл. кислая; Белок-следы; Глюкоза-не обнаружено ; Кетоновые тела – не обнаружено; Клетки плоского эпителия –ед. в поле зрения; Клетки переходного эпителия- не обнаружены в п/з; Клетки почечного эпителия - не обнаружены ; Клетки другого эпителия - не обнаружены; Лейкоциты -15-20 в п/зр.; Эритроциты -0-1 в п/зр.; Цилиндры; Бактерии +.

*Почечные пробы.* Креатинин –0,085ммоль/л; Мочевина – 6,7ммоль/л;

*Анализ мочи по Нечипоренко .*

Показатель	Результат	Ед.
Лейкоциты	3,0	10*6/л
Эритроциты	0,5	10*6/л
Цилиндры	Не обнаружены	

*Бакпосев мочи:* Escherichia col - <10<sup>2</sup> КОЕ/мл.

*Обшей анализ крови.* Гемоглобин – 133г/л., гематокрит – 39,7%, скорость оседания эритроцитов – 20 мм/час., эритроциты – 4,45\*10<sup>12</sup> клеток/л., лейкоциты – 10,04\*10<sup>9</sup>клеток/л., нейтрофилы (на 100 лейкоцитов)– 72,9%, нейтрофилы (абс.) – 7,32\*10<sup>9</sup>клеток/л., лимфоциты (на 100 лейкоцитов) – 19%, лимфоциты (абс.) – 1,96\*10<sup>9</sup>клеток/л., моноциты (на 100 лейкоцитов) – 7.4%, моноциты (абс.) – 0,74\*10<sup>9</sup>клеток/л., эозинофилы (на 100 лейкоцитов) – 0,1%, эозинофилы (абс.) – 0,01\*10<sup>9</sup>клеток/л., базофилы (на 100 лейкоцитов) – 0,1%, базофилы (абс.) – 0,01\*10<sup>9</sup>клеток/л..

По данным общеклинических исследований у пациентки имеются характерные изменения, которые позволяют заподозрить наличие острого пиелонефрита с очагом возможной деструкции в паренхиме левой почки, однако однозначно утверждать это и выставить диагноз «острый пиелонефрит» как клинический диагноз, опираясь только на данные УЗ- диагностики, нельзя. Для уточнения диагноза в дополнение к вышеназванным исследованиям у больной определили активность лейкоцитов мочи с помощью маркеров CD38, CD45 по предложенной нами методике [3]. Установлено наличие 17% лейкоцитов с маркером CD38 (в норме до 8%) и 20% CD45(в норме до 4%), т.е. у пациентки лейкоциты CD38 и CD45 увеличены в 5 раз, что можно рассматривать как доказательство наличия активного воспалительного процесса в почках.

**Выводы:**

1. Известные в настоящее время методы диагностики пиелонефрита обладают недостаточной диагностической достоверностью, особенно в определении

активного воспалительного процесса в почках.

2. У больных, страдающих пиелонефритом в фазе обострения в моче увеличивается количество маркеров лейкоцитов CD38, CD45, о чем однозначно свидетельствует приведенный клинический пример.

3. Новую, разработанную авторами методику можно использовать как информативный способ диагностики пиелонефрита.

### *Литература*

1. Арбулиев М. Г. Бактериотоксический шок при остром гнойном пиелонефрите / Арбулиев М. Г., Арбулиев К. М., Гаджиев Д. П. // Урология. 2002. - № 3. - С. 18 – 21.

2. Избранные лекции по урологии / под ред. Н. А. Лопаткина, А. Г. Мартова.- М. : МИА, 2008.- 573 с.

3. Патент на полезную модель № 77416, Украина. Способ диагностики латентного пиелонефрита / А. И. Гоженко, А. Н. Лиходед – заявка № u 2012 09999; заявлено 20.08.2012; опубл.11.02.2013, Бюл. №3

4. Лопаткин Н.А. Этиологическая структура и лечение инфекционно-воспалительных осложнений в урологической практике / Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Нефедова Л.А. // Материалы Пленума правления Российского общества урологов. - Киров, 2000. — С. 5 – 29.

5. Лоран О. Б. Функциональное состояние почек у больных, перенесших гнойный пиелонефрит / Лоран О. Б., Синякова Л. А., Берников Е. В., Герасимова Н. П. // Инфекции в хирургии: Медиа Медика, 2007. - Т. 5. -№ 1.-С. 37 - 41.

6. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. / К. Набер, М. Бишоп, Т. Бйерклунд-Йохансен и др. Европейская Урологическая Ассоциация, 2008 // Пер. на русск. яз. – Смоленск, 2008. - 224 с.

7. Delzell J.E.Jr., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. // Am Fam Physician. – 2000. – Vol. 61.- P. 713–721

8. Krieger J. N. Urinary tract infections: what’s new? // J Urol. – 2002. - Vol.168.- P.2351–2358.

9. Schaeffer A. J., Rajan N., Cao Q., et al. Host pathogenesis in urinary tract infections. // Int J Antimicrob Agents. – 2001.- Vol. 17.- P. 245–251.

10. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление.-2004.-Т.3.-№2.-С.16-23

Работа поступила в редакцию 08.04.2014 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования