

© Пустовойт Г.Л.

УДК 616. 61 – 002.3 – 092 : 616.98

ЙМОВІРНА РОЛЬ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ТРАНСЛОКАЦІЇ ІЗ КИШЕЧНИКА У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ

Пустовойт Г.Л.

Вищий державний навчальний заклад України

"Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Проведено бактериологическое исследование аутопсийного материала, взятого у 10 человек молодого и зрелого возраста (средний возраст 36,3±3,3 лет), 10 человек среднего возраста (средний возраст 52,3±1,8 лет) и 10 человек пожилого и старческого возраста (средний возраст 69,4±3,7 лет), которые при жизни не имели нефрологической патологии. По результатам исследования, бактериальная микрофлора, которая может выступать в роли уропатогенов, из почки выделена у 20 объектов исследования (66,7%), из тонкой кишки – у 16 объектов исследования (53,3%) и из толстой кишки – у 16 объектов исследования (53,3%). Из них, в 9 случаях (45,0%) из почки и кишечника выделена идентичная микрофлора. Выделение бактериальной микрофлоры из почечной ткани людей, которые при жизни не имели каких-либо данных про заболевания почек, дает основания допустить существование бактериальной транслокации из кишечника как физиологического явления, которое наблюдается на протяжении всей жизни. Характерно, что этот процесс усиливается с возрастом, создавая условия для инфицирования почек и хронизации инфекционного воспалительного процесса.

Ключевые слова: бактериальная транслокация из кишечника, хронический пиелонефрит, патогенез.

Впродовж минулого століття неодноразово робились спроби з'ясувати механізми розвитку піелонефриту (ПН). При цьому, виділяють три історичних етапи в еволюції поглядів на патогенез ПН. На першому етапі (кінець XIX – перша половина XX століття) уриногенне розповсюдження інфекції із сечового міхура у нирки нарівні з гематогенним надходженням із екстрауринарних запальних вогнищ вважались основними шляхами інфікування нирок. На другому етапі (50-60-і роки XX століття) гематогенний шлях інфікування нирок протиставлявся уриногенному. Ставилась під сумнів сама можливість розповсюдження інфекції по сечовому руслу проти току сечі. Вважалось, що навіть при обструктивному піелонефриті інфекція потрапляє із миски у ниркову тканину гематогенним шляхом внаслідок пієлонозного рефлюксу. На третьому етапі (70-80-і роки XX століття) була доведена можливість уриногенного інфікування нирок нарівні з гематогенним і робились спроби поєднати ці два механізми розвитку піелонефриту [10].

Як відомо, абсцес нирки частіше розвивається внаслідок метастатичного заносу мікроорганізмів із віддалених гнійних вогнищ. Гематогенний шлях інфікування нирок може реалізуватися також у ході системних інфекційних запальних процесів, які характеризуються вираженою бактеріємією. Мікроби чи мікробні емболі осідають переважно у капілярах навколо звивистих каналців у корковій речовині нирки, ініціюючи початок гострого інфекційного запального процесу у нирках [14]. Крім того, інфекційні збудники здатні затримуватись у капілярах клубочків, пошкоджувати у процесі життєдіяльності клубочкову мембрану, капсулу Шумлянського-Боумана та проникати у звивисті каналці. В останніх починається їх бурхливе розмноження та агресія проти епітелію. Далі через порушену цілісність стінки каналців інфекційні збудники потрапляють до перетубулярно розташованих структур нирки [1].

Ряд дослідників є прихильниками погляду, згідно якого бактерії частіше потрапляють до нирок рефлюкс-огенним шляхом із нижче розташованих відділів се-

чової системи. У першу чергу це стосується механізму розвитку хронічного ПН [17]. При цьому, резервуаром уропатогенних бактерій вважають пряму кишку, промежину та уретру. У чоловіків джерелом уропатогенів може бути передміхурова залоза [8], а у жінок – піхва [16].

Проте, у публікаціях останніх років все частіше висловлюються погляди відносно важливої ролі бактеріальної транслокації із кишечника у патогенезі ПН [3, 4]. На генетичному рівні було доведено зв'язок рецидивного характеру хронічного ПН з уропатогенними штамми *E.coli*, що колонізують пряму кишку, промежину та уретру [8]. При обстеженні хворих з неускладненим ПН було встановлено однакову частоту нефрогенних штамів *E.coli* у ректальному мазку та урокультури [9]. Адгезія бактерій кишкової групи до уротелію на фоні зниження місцевого імунітету може стати причиною розвитку та хронізації інфекційного запального процесу в нирках [18].

На сьогоднішній день достеменно відомо, що товста кишка є істотним резервуаром грам-негативної анаеробної мікрофлори [13]. У нормі до кров'яного русла може надходити відносно невелика кількість бактерій. Як правило, у системі воротньої вени бактеріальні агенти зв'язуються клітинами Купфера, макрофагами та іншими структурами [20]. Висловлюється думка про те, що бактеріальна транслокація із кишечника на відносно низькому рівні може спостерігатися у практично здорових людей [2]. Означений процес відбувається впродовж всього кишкового тракту, але з більшою інтенсивністю у тонкому кишечнику [7]. На фоні кишкового дизбіозу інтестинальна проникливість здатна значно підвищуватись [6, 11, 12]. Після прориву мікрофлори до лімфатичного, потім кров'яного русла, відбувається гематогенна дисемінація, котра може ініціювати інфекційний запальний процес у нирках [4]. Певну роль в означеному механізмі розвитку ПН може відігравати загальна резистентність організму, біологічні властивості бактерій, порушення уродинаміки та ниркової гемодинаміки [9]. Обтяжуючим факто-

ром виступає інволютивне порушення мікробіоценозу [15, 19].

Метою дослідження було вивчення ймовірної ролі бактеріальної транслокації із кишечника у патогенезі хронічного пієлонефриту.

Матеріали і методи

Для вирішення поставлених завдань було проведене бактеріологічне дослідження аутопсійного матеріалу взятого від 10 померлих молодого і зрілого віку (20-44 роки) – перша група спостереження, 10 померлих середнього віку (45-59 років) – друга група спостереження та 10 померлих похилого і старечого віку (≥60 років) – третя група спостереження. Середній вік об'єктів дослідження, у яких за життя не було будь-яких даних за захворювання нирок, відповідно складав 36,3±3,3 років, 52,3±1,8 років та 69,4±3,7 років. Аутопсійний матеріал (шматочки нирки, товстої та тонкої кишки) набирали не пізніше, чим через 12 годин після смерті людини та доставляли у лабораторію не пізніше, ніж через годину після забору. Зі шматочків тканин готували мазки-відбитки, які фарбували по Граму. При мікроскопічному дослідженні визначали кількість бактерій, морфологію та тінкторіальні властивості мікроорганізмів. Залежно від результатів бактеріоскопії, досліджуваний матеріал висівали на „подвійне середовище”, „середовище для контролю стерильності” збагачене, 5% кров'яний агар та додаткові середовища (жовтково-сольовий агар, середовище Ендо, ЦПХ-агар). Перед мікробіологічним дослідженням зі шматочків органів і тканин стерильними інструментами видаляли поверхневий шар та свіжими зрізами робили відбитки (площею 2см²) на щільних поживних середовищах. Після інкубації проводили дослідження мікрофлори.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження, бактеріальна мікрофлора, котра може виступати у ролі уропатогенів, із нирки виділена у 20 об'єктів дослідження (66,7%), із тонкої кишки – у 16 об'єктів дослідження (53,3%) та із товстої кишки - у 16 об'єктів дослідження (53,3%). Із них, у 9 випадках (45,0%) із нирки та кишечника була виділена ідентична мікрофлора. При цьому, із ниркової тканини у 8 спостереженнях (40,0%) було виділено три уропатогена, у 7 спостереженнях (35,0%) - два уропатогена та у 5 спостереженнях (25,0%) - один уропатоген.

Характерно, що у віковій категорії 20-44 роки частота позитивних результатів бактеріального дослідження зразків нирки дорівнювала 40,0%, у віковій категорії 45-59 років – 60,0%, а після 60 років 100,0%. Вищевикладене дозволяє припустити не лише існування бактеріальної транслокації із кишечника як фізіологічного явища, що відбувається впродовж усього життя у “практично здорових людей”, а й посилення означеного процесу з віком. Результати дослідження підтверджують спостереження О.Б.Кутового та співавторів (2003), згідно яких з віком знижується бар'єрна функція кишечника і спостерігається більш виражена транслокація бактерій у кров'яне русло та внутрішні органи, у т.ч. – у нирки [5]. На наш погляд, виділення патогенної мікрофлори із кишечника вказує на порушення мікробіоценозу. Спектр мікрофлори, яка висівалась із ниркової тканини та кишечника, свідчить про її уропатогенність. У більшості випадків мало місце поєднання грам-позитивних та грам-негативних культур (табл. 1).

Таблиця 1.
Спектр мікробної флори, виділеної з аутопсійного матеріалу досліджуваних об'єктів різного віку

№ п/п	Вік померлого (років), стать	Характер аутопсійного матеріалу		
		Нирка	Тонка кишка	Товста кишка
1	62/ж	Enterobacter Str. agalactiae	Enterobacter Citrobacter	Citrobacter
2	65/ж	Enterobacter	K. pneumoniae	K. pneumoniae
3	69/ж	E. faecalis Enterobacter	K. oxytoca	K. oxytoca
4	67/ч	K. oxytoca	K. pneumoniae	K. pneumoniae
5	70/ч	E. coli	Citrobacter	Citrobacter
6	68/ж	Citrobacter Staph. saprophyticus	Citrobacter	Citrobacter
7	63/ж	Citrobacter Staph. aureus Str. pyogenes	Staph. aureus	Staph. aureus
8	52/ч	E. coli E. faecalis Staph. aureus	Citrobacter	Citrobacter
9	52/ж	E. coli K. pneumoniae Staph. aureus	Moraxella	E. coli Citrobacter
10	67/ч	E. coli Str. pyogenes Staph. aureus	E. coli Citrobacter	E. coli
11	64/ч	Enterobacter K. pneumoniae Str. agalactiae	E. coli Enterobacter Citrobacter	E. coli Enterobacter Citrobacter
12	53/ж	K. pneumoniae Str. pyogenes Staph. saprophyticus	Не виділена	Не виділена

№ п/п	Вік померлого (років), стать	Характер аутопсійного матеріалу		
		Нирка	Тонка кишка	Товста кишка
13	26/ч	E. coli Str. agalacticae Staph. epidermidis	Не виділена	Не виділена
14	33/ж	E. coli	Citrobacter Candida albicans (>10 ⁵)	Citrobacter
15	47/ж	Enterobacter E. faecalis	E. coli Citrobacter	Citrobacter
16	73/ч	K. pneumoniae Citrobacter Str. agalacticae Staph. saprophyticus	K. pneumoniae Citrobacter Candida brumpti (<10 ⁵)	Citrobacter Candida brumpti (<10 ⁵)
17	57/ч	K. oxytoca Str. agalacticae	Citrobacter	Citrobacter
18	41/ж	E. coli E. faecalis	Не виділена	Не виділена
19	37/ч	E. coli	E. coli Citrobacter	E. coli Citrobacter
20	52/ч	E. coli Str. pyogenus	Не виділена	Не виділена

Висновки

Виділення ідентичної бактеріальної мікрофлори, котра може виступати у ролі уропатогенів, із ниркової тканини та кишечника у людей, які за життя не мали будь-яких даних за захворювання нирок, дає підставу припустити існування бактеріальної транслокації із кишечника як фізіологічного явища, що спостерігається впродовж усього життя, та його ймовірну роль у патогенезі пієлонефриту. Означений процес посилюється з віком, створюючи умови для інфікування нирок та хронізації інфекційного запального процесу.

Література

1. Айвазян А.В., Войно-Ясенецкий А.М. Острые заболевания почек и мочевыводящих путей.- М.: Наука, 1985.- 264 с.
2. Бердичевский Б.А., Цветчих В.Е., Лернер Г.Я. и др. Бессимптомная бактериурия как проявление симптома активации и персистенции эндогенной микрофлоры в динамике адаптации человека к стрессу // Урол. и нефрол. – 1993. - №2. – С.12-16.
3. Гриценко В.А., Вялкова А.А., Бухарин О.В. Патогенетическое обоснование клинико-микробиологической классификации бактериурии // Рос. вестн. перинатол. и педиатр.- 1997.- Т.2, №5.- С.54-59.
4. Капшитар Ю.Г., Сидоренко И.И., Звягольская И.Н. Роль бактериальной транслокации в патогенезе острого пиелонефрита // Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. Т.5, вип. 2(10).- 2005.- С.15-18.
5. Кутовий О.Б., Риженко С.А., Молчанов Р.М., Вальчук С.І. Використання *Aegococcus viridans* для профілактики хірургічних та урологічних ускладнень, обумовлених мікробною транслокацією // Урологія.- 2003.- Т.7, №1(24). С.23-25.
6. Митрохин С.Д., Минаев В.Н., Зайцева Н.А. Факторы персистенции условно-патогенных микроорганизмов при дисбактериозе желудочно-кишечного тракта // Микробиология, эпидемиология и иммунология.- №7.- 1997.- С.87-89.
7. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. и др. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции // Хирургия.- 2001.- №4.- С.63-66.
8. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Терапия хронического необструктивного пиелонефрита // Урол. и нефрол. – 1994. - №1. – С.20-22.
9. Сенцова Т.Б. Иммунобиологические критерии хронизации пиелонефрита // Педиатрия.- 1997.- №2.- С.64-66.
10. Удовичкий Ю.І. Уриногенні джерела інфікування нирок // Урологія.— 1998.—Т.2, №2.— С.27-34.
11. Урсова Н. Дисбактериозы у детей //Новости медицины и фармации: Педиатрия.-2004.- №6 (146).- С.13-15.
12. Ухаль М.І., Костев Ф.І., Ухаль О.М. Роль бактеріальної транслокації кишкової мікрофлори у розвитку гострого пієлонефриту в умовах первинного кишкового дисбактеріозу // Урологія.-2000.- №3.- С.19-21.
13. Харченко Н.В., Бойко С.В., Токарь Д.В., Харченко В.В. Биоценоз кишечника и коррекция его нарушений //Новости медицины и фармации: Гастроэнтерология.-2005.- №20-22 (180-182).- С.5.
14. Шабад А.Л., Шарапов Ю.Ф., Константинов Г.С. Особенности этиологии и патогенеза клинического течения и лечения разных форм острых инфекционных заболеваний почек // Урол. и нефрол.- 1987.- №6.- С.15-22.
15. Childs S.J., Egan R.J. Bacteriuria and urinary infections in the elderly // Urol. Clin. N. Amer.- 1996.- Vol.23.- P.43-53.
16. 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.
17. Goluszko P., Moseley S.L., Truong L.D. Development of experimental model of chronic pyelonephritis with E.Coli 075: k5:H – bearing Dr fimbriae: mutayion in the dry region prevented tubulointerstitial nephritis // J. Clin. Invest.- 1997.- Vol. 99.- №7.- P.1662-1672.
18. Nickel J.C., Robert J. C. Bacterial biofilms in urologi // Infect. Urol.- 1998.- V.11, №6.- P.169-175.
19. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI // Int. J. Antimicrob. Agent.- 2001.- Vol.17.- H.269-271.
20. Wells C.L., van de Westerlo E.M., Jechorec R.P., Erlandsen S.L. Intracellular survival of enteric bacteria in cultured human enterocytes // Shock.- 1996.- V.6, №1.- P.27-34.

Summary

PROBABLE ROLE OF BACTERIAL TRANSLOCATION FROM INTESTINE IN CHRONIC PYELONEPHRITIS PATHOGENESIS

Pustovoit A.L.

Key words: bacterial translocation from intestine, chronic pyelonephritis, pathogenesis.

There were done a bacteriologic tests of postmortem material taken from 10 persons of young and middle age (mean age 36,3±3,3 years), 10 persons of middle age (mean age 52,3±1,8 years) and 10 persons of elder and senile age

(mean age 69,4±3,7 years) that didn't have any renal pathology. Probably uropathogenic bacteria were obtained from kidneys in 20 persons (66,7%), from small intestine in 16 persons (53,3%) and from large intestine in 16 persons (53,3%). From the above mentioned in 9 cases (45,0%) bacteria obtained from kidney and intestine were the same. Obtaining of bacteria from the renal tissue in persons that didn't have any renal pathology affords ground for suppose of intestinal bacteria translocation as physiologic process that continues during all life. Intensifying of this process in mature and senile age creates a background for kidney infectioning and development of chronic inflammatory response.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 6.05.06.

© Ястремська І.А.

УДК 612.112: 616.248 – 092.9

ВПЛИВ ДЕЗЛОРАТАДИНУ ТА ФАМОТИДИНУ НА АПОПТОЗ ЛІМФОЇДНИХ КЛІТИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ЩУРІВ

Ястремська І.А.

Вищий державний навчальний заклад України

„Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Препараты, действующие на гистаминовые рецепторы, широко используются в терапии аллергии. В то же время, недостаточно изученным является вопрос об эффекте блокирования тех или иных гистаминовых рецепторов на процессы иммунорегуляции, в частности, на апоптоз иммунных клеток, в норме и при патологии. В работе представлены результаты исследования различных стадий апоптоза лимфоидных клеток (ЛК) (лимфоцитов, тимоцитов, спленоцитов, мононуклеаров периферической крови) на экспериментальной модели бронхиальной астмы, вызванной сенсibilизацией к овальбумину, у крыс. Отмечено, что при бронхиальной астме замедляются процессы программированной смерти. Увеличивается процент клеток, вступающих в апоптоз, но непосредственно процесс программированной смерти замедляется. Исследован базальный уровень апоптоза у крыс. Проанализированы изменения апоптоза после использования H1- и H2-блокаторов. Дезлоратадин и фамотидин модулируют разные стадии апоптоза. Применение дезлоратадина привело к нормализации показателей ранних стадий апоптоза всех субпопуляций ЛК и всех стадий апоптоза спленоцитов. Фамотидин привел к нормализации всех стадий апоптоза лимфоцитов и спленоцитов.

Ключевые слова: апоптоз, дезлоратадин, фамотидин, экспериментальная бронхиальная астма, рецепторы гистамина, крысы.

До теперішнього часу патогенез atopічної бронхіальної астми (АБА) та atopії в цілому стає все більш зрозумілим, однак етіологія захворювання залишається невідомою, незважаючи на прогрес, досягнутий в області генетичних досліджень цього захворювання. Одним з важливих ген-регулюємих процесів є апоптоз. Процес апоптозу тісно пов'язаний з низкою сигнал-провідних систем (аденілатциклазною, фосфоінозитидною та ін.), зміни яких мають велике патогенетичне значення і для АБА. Крім того, інгібітори або індуктори апоптозу – інтерлейкіни, інтерферони, глюкокортикостероїди, екстраклітинний матрикс – є ключовими і в патогенезі захворювання АБА.

Відомо, що одним з головних ланцюгів патогенезу АБА є інфільтрація бронхіального дерева клітинами, що відповідальні за розвиток хронічного запалення, яке призводить до тривалої обструкції дихальних шляхів, та визначають хронічний характер перебігу захворювання. До цих клітин відносяться, в першу чергу, лімфоцити та еозінофіли, які являють собою відповідно регуляторний та ефекторний ланцюг запалення, що розвивається в легенях [1].

Можна припустити, що наявність при atopічних захворюваннях в органах-мішенях тривало-існуючих клітин регуляторного та ефекторного ланцюгів може бути обумовлено не лише підвищеною міграцією останніх в тканини, але і уповільненням їх елімінації внаслідок порушення процесів апоптозу.

Усвідомлення ролі апоптозу в підтримці постійної чисельності клітинних популяцій, а також формоутворення та вибірки дефектних клітин, інтенсифікувало пошук фармакологічних засобів, здатних впливати на апоптоз [2].

Серед протиалергічних засобів H1-антигістамінні препарати посідають особливе місце у зв'язку з їх широким використанням в медичній практиці протягом останніх 60 років. Різноманітні протиалергічні ефекти добре вивчені в умовах *in vitro* у препарата 3-го покоління дезлоратадину – активного метаболіту лоратадину. Його висока афінність по відношенню до H₁-рецепторів, відсутність небажаних ефектів на ЦНС, серцево-судинну та шлунково-кишкову систему, навіть, в дозах, які суттєво перевищують рекомендовану, дозволяє лікарям широко використовувати дезлоратадин в медичній практиці. [3]. Ефективність препарату, як протиалергічного та протизапального засобу неодноразово відмічена та доведена в клінічних спостереженнях [4,5].

Останнім часом в публікаціях вітчизняних та закордонних дослідників відмічені додаткові, неспецифічні ефекти блокаторів H₂-гістамінових рецепторів [6]. В теперішній час антагоністи рецептора H₂ застосовуються для зниження тяжкості імуносупресії при травмі, переливанні крові та сепсисі в хірургії, а також для лікування хворих після операції з приводу злоякісних новоутворень. Справляють позитивний лікувальний