

УДК 616.61/62-002.3-053.71+611.611+616.891-009.861-084

ОСОБЕННОСТИ ПИЕЛОНЕФРИТА У ПОДРОСТКОВ

© Наталия Николаевна Смирнова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация:

Наталия Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор кафедры педиатрии. E-mail: nephron-uro-kids@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0581-7285

Поступила: 05.04.2022**Одобрена: 30.09.2022****Принята к печати: 28.10.2022**

Резюме. Предпосылки для возникновения и прогрессирования пиелонефрита закладываются в раннем детстве. С наступлением ремиссии метаболические изменения не исчезают, а продолжают способствовать прогрессированию хронической болезни почек. Хронический пиелонефрит у подростков связан с обострением вегетативной дисфункции, с задержкой физического и полового развития, часто сочетается с патологией пищеварительной и репродуктивной системы.

Ключевые слова: подростки; пиелонефрит; мочевая система.

FEATURES OF PYELONEPHRITIS IN ADOLESCENTS

© Natalia N. Smirnova

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6–8

Contact information:

Natalia N. Smirnova — MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics. E-mail: nephron-uro-kids@mail.ru

ORCID 0000-0002-0581-7285

Received: 05.04.2022**Revised: 30.09.2022****Accepted: 28.10.2022**

Abstract. The prerequisites for the occurrence and progression of pyelonephritis are laid in early childhood. With the onset of remission, metabolic changes do not disappear, but continue to contribute to the progression of chronic kidney disease. Chronic pyelonephritis in adolescents is associated with exacerbation of autonomic dysfunction, with delayed physical and sexual development, often combined with pathology of the digestive and reproductive systems.

Key words: adolescents; pyelonephritis; urinary system.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, подростки — это люди в возрасте от 10 до 19 лет, молодежь — люди в возрасте от 15 до 24 лет, а молодые люди — лица в возрасте от 10 до 24 лет. С точки зрения возрастной физиологии, пубертатный период — один из «критических» периодов онтогенеза, когда организм становится особо уязвимым по отношению к неблагоприятным внешним воздействиям. Это, в том числе, касается мочевой системы. Формирование внутриорганных сосудов почек заканчивается после 21–22 лет жизни. Окончательная топография органов живота и таза устанавливается к 18–20 годам. Нефроптоз — обычное состояние подростков в период «ростового скачка». Это лишь некоторые особенности «юношеской почки». Многие патологические процессы приобретают особые черты, присущие только этому периоду. Инфекции мо-

чевой системы (ИМС) во всех возрастных группах составляют более 90% приобретенной патологии органов выделения. Следует отметить, что частота патологии мочевой системы среди подростков растет значительно быстрее, чем среди детей младших периодов и взрослого населения. Так, по данным главного детского нефролога Санкт-Петербурга М.В. Эрмана, за последние 5 лет среди детей до 15 лет распространенность болезней почек увеличилась с 58,5 до 67,1 на 1000 детского населения; у взрослых — с 94,2 до 108,4 на 1000 населения; у подростков 15–18 лет — с 79,4 до 127,3 на 1000 [1].

Морфологические аномалии и метаболические нарушения, способствующие воспалению, и факторы, приводящие к рецидивированию и хронизации процесса, тесно взаимосвязаны, усугубляют друг друга и образуют порочный круг. Метаболические нарушения не исчезают с возрастом и достижением

ремиссии ИМС, т.е. с исчезновением клинических проявлений и лабораторных признаков синдрома — бактериурии и лейкоцитурии. Истоки этих нарушений лежат во внутриутробном и раннем постнатальном периоде. В группу риска развития хронической ИМС включают индивидуумов:

- с малой массой тела при рождении;
- на раннем искусственном вскармливании;
- с избыточной массой тела в младенчестве.

У людей, родившихся в нормальные сроки гестации (38–40 недель), но с массой тела менее 2500 г, отмечают многочисленные нарушения. К наиболее значимым относят:

- гиперурикемию;
- пониженный уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний);
- тенденцию к развитию эндотелиальной дисфункции;
- сниженное число нефронов, предрасполагающее к ускоренному развитию дисфункции почек, независимо от нозологии;
- сниженное число рецепторов к инсулину, что создает предпосылки к формированию инсулинорезистентности [2].

Распространенность гиперурикемии в мире варьирует от 6,4 до 24,3%. В Российской Федерации, по данным, полученным в рамках исследования ЭССЕ-РФ, она составляет 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин). Основной мишенью при гиперурикемии являются почки. Среди механизмов повреждающего действия мочевой кислоты на почки — увеличение экспрессии провоспалительных хемокинов с активацией резидентных макрофагов и привлечением моноцитов, повышение уровня эндотелина 1 и стойкая тканевая гипоксия, угнетение урокиназы и локально-почечного фибринолиза, снижение продукции оксида азота и вазодилатации, активация пролиферации и трансформации в клетку с признаками макрофага и фибробласта. Особое значение в воздействии на почечную ткань имеет гиперпродукция ангиотензина II с развитием внутриклубочковой гипертензии и профибриногенного эффекта. Накопленные данные показывают, что сочетание артериальной гипертензии (АГ) и гиперурикемии в пять раз повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [3]. Гиперурикемия среди детского населения нашей страны наиболее полно и убедительно изучена в Архангельске. По данным С.И. Малявской, бессимптомная гиперурикемия у школьников достигает 28% [4].

Избыточное накопление жировой ткани в первые месяцы жизни — довольно частое явление среди младенцев, родившихся с малой массой тела. Этот феномен объясняется теорией «сберегающего фенотипа», позже пересмотренной Глакменом

и Хенсоном. Авторы предполагают, что недостаток питательных веществ, получаемых плодом, включает механизмы адаптации для выживания [5]. После рождения сохраняется тенденция максимального усвоения даже при нормальном поступлении нутриентов. По нашим данным, среди детей, имевших избыточную массу тела в возрасте до 1 года, в последующие периоды инфекции мочевой системы диагностировались в 4 раза чаще, чем у детей с нормальными трофическими показателями (26,7% против 6,1%) [6].

Нейроциркуляторная дистония и астеновегетативный синдром — состояния, весьма характерные именно для подросткового периода. Они создают основу для функциональных расстройств акта мочеиспускания. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) — это собирательное понятие, в которое включают различные группы нарушения резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря. Общая распространенность НДМП в популяции достигает 16–23%. Считается, что около 10% детей и подростков имеют ту или иную форму НДМП. Среди больных нефрологического и урологического профиля она достигает 60–75%. В 50% случаев так называемого «неосложненного» пиелонефрита, т.е. когда не выявлено ни анатомических, ни обменных предпосылок для развития инфекции, патогенетической основой служат функциональные расстройства органов мочевой системы. По нашим данным, из 1030 пациентов, обратившихся к нефрологу детской поликлиники, функциональные расстройства органов мочевой системы диагностированы у 275 детей и подростков, т.е. в 26,7% случаев. В эту группу не включали детей с признаками уже развившейся ИМС (на момент осмотра или в анамнезе), с выявленными анатомическими аномалиями, клинически значимой неврологической патологией [6]. Нейрогенные дисфункции служат патогенетической основой для возникновения воспаления в мочевой системе. Вместе с тем хронический пиелонефрит, очевидно, вызывает и поддерживает дисбаланс вегетативной и центральной нервной системы. С дистонией мочевых путей тесно связана проблема пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса (ПМЛР). Сложность этой проблемы состоит в способности ПМЛР к спонтанной регрессии при одновременном риске развития нефросклероза и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). ПМЛР и связанная с ним рефлюкс-нефропатия — одна из наиболее частых приобретенных причин вторичного сморщивания почек у подростков и лиц молодого возраста. Необходимо отметить, что так называемый первичный рефлюкс чаще встречается у мальчиков и, как правило, выявляется, а следовательно, и купируется достаточно рано. Для девочек характерен

вторичный рефлюкс. Известно, что 75% случаев хронического цистита у девушек и молодых женщин осложняются ПМЛР.

Существенной предпосылкой для развития ИМС является *кристаллурия*. Микрокристаллы — своеобразная матрица для бактерий, прослойка между уроэпителием и микроорганизмами, что снижает бактерицидные свойства уроэпителия. Оксидативный стресс и активация фосфолипаз, вызывающая дестабилизацию клеточных мембран на фоне воспаления, снижают антикристаллообразующую способность мочи и способствуют образованию оксалата кальция. Прямое воздействие кристаллов оксалата кальция на эпителий мочевых путей вызывает повышенный синтез почечными клетками остеопонтина — активного стимулятора каскада воспалительных реакций [7, 8]. За последние годы частота кристаллурии и мочекаменной болезни среди детей и подростков значительно возросла. Причины кристаллурии весьма многочисленные. Среди них в первую очередь следует назвать недостаточное потребление воды детьми и подростками. Повышает кристаллообразующую способность дефицит магния, цитратов, цитратов и других веществ, обеспечивающих коллоидные свойства мочи. Предрасполагающим фактором для развития ИМС служит идиопатическая гиперкальциурия. Повышенное всасывание кальция и оксалатов в кишечнике может быть генетически обусловлено. Однако очевидно, что наиболее частая причина избыточной абсорбции оксалатов — нарушение микробиоты кишечника, в частности в связи со снижением количества микроорганизмов, которые их потребляют (лактобактерии, энтерококки, эубактерии). Особая роль принадлежит анаэробу толстой кишки — *Oxalobacter formigenes*. Оксалаты для него являются жизненно важным продуктом [9]. В последние годы уделяется повышенное внимание уромодулину — гликопротеину, который синтезируется исключительно в почках, а именно в эпителиальных клетках, выстилающих толстую восходящую конечность петли Генле. Эта область почек особенно чувствительна к повреждению из-за недостатка кислорода, воспалений, химикатов или фармацевтических препаратов. Функция уромодулина до конца не изучена. В моче он играет роль в профилактике инфекций мочевыводящих путей и камней в почках, регуляции транспортных процессов и активации врожденного иммунитета [10].

Основным патогеном, вызывающим ИМС, является грамотрицательная группа бактерий, представленная многочисленными штаммами с разной степенью вирулентности. По всем данным доминирующим патогеном ИМС остается *E. coli*. Однако за последние годы наметилась тенденция к снижению частоты высева этой бактерии: *E. coli* в моче

выявляют от 45,3 до 83,3%; растёт роль *Klebsiella* (до 22%) [11]. В трети случаев пиелонефрит вызывает смешанная микрофлора. Этиология ИМС у детей и подростков зависит от возраста и пола, от мест пребывания (дом/госпиталь), от формы пиелонефрита (осложненная/неосложненная). Так, при обследовании 25 418 образцов мочи амбулаторных пациентов моложе 18 лет подтверждено, что *E. coli* — наиболее частый патоген, но высева *E. coli* наблюдался чаще у девочек (83%), чем у мальчиков (50%, $p < 0,001$). У мальчиков высеивались также *Enterococcus* (17%), *P. mirabilis* (11%), *Klebsiella* (10%). У девочек эти возбудители встречались в 5% или реже ($p < 0,001$) [12]. У подростков и молодых женщин, наряду с *E. coli*, обычным возбудителем ИМП признают *Staphylococcus saprophyticus* (симптомы: дизурия или бессимптомное течение воспаления). С началом половой жизни у подростков этиопатогенами ИМС могут быть инфекции, передаваемые половым путем, — *Gardnerella* и *Chlamydia*, требующие для своего выявления специальные среды. ИМП, вызванная *Chlamydia*, может проявляться только изолированной микрогематурией.

Клинические проявления ИМС у подростков отражают особенности пубертатного периода. Показано достоверное снижение показателей физического развития по интегральному показателю (соматотип) и его дисгармонизация, торможение темпа биологического развития по сравнению со сверстниками, не имеющими данной патологии [13]. Половое развитие подростков с хронической патологией органов мочевой системы также отличается от здоровых сверстников. Гормональная регуляция полового развития в большей степени изменена у мальчиков, что согласуется с более частой ее задержкой. Все 100% мальчиков с наличием хронического пиелонефрита на фоне пороков развития ИМС имели отставание в формировании вторичных половых признаков. У девочек наиболее частое нарушение полового развития выявлено в группах тубулоинтерстициального нефрита и врожденных пороков развития органов мочевой системы. Уровни пролактина и кортизола во всех клинических группах девочек с хронической почечной патологией достоверно выше контрольных величин [14]. Сочетание гинекологической и нефроурологической патологии в педиатрии достигает 57%. Наиболее частое заболевание в этой сфере — неспецифический вульвовагинит, в этиологии которого, так же как и при ИМС, преобладают грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* [15]. Сочетание приобретенной патологии органов пищеварения и мочевого выделения, по разным источникам, достигает 40–90% [16]. Ведущими факторами риска коморбидности являются нейровегетативные дисфункции (82%) в сочетании с нарушением обмена

кальция, щавелевой и мочевой кислоты по гиперэкскреторному типу (56%), нарушения моторной функции мочевой и пищеварительной системы [16].

Многочисленные исследования показывают, что метаболические предпосылки, способствовавшие развитию воспаления, и изменения, возникшие в организме в активную стадию воспаления, не исчезают при ремиссии пиелонефрита. Гиперурикемия, эндотоксин, продуцируемый грамотрицательной микрофлорой, провоспалительные цитокины, продукты свободно-радикального окисления, кристаллурия, экскреция органоспецифических ферментов (щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтрансфераза), а также маркеры нарушения ремоделирования костной ткани (остеокальцин, С-концевой телопептид) в стадии ремиссии выявляются в значительно меньшей степени, чем на высоте воспаления, но не достигают нормальных значений. Очевидно, это способствует хроническому течению воспаления и приводит к склерозированию почки.

Несмотря на большое число исследований, посвященных ИМС у детей и подростков, результаты лечения и реабилитации нельзя признать удовлетворительными. Пиелонефрит, очевидно, является заболеванием без критериев излеченности. Необходимо создание патогенетически обусловленных схем диспансерного наблюдения с учетом преморбидного состояния, «метаболического портрета» и возрастных особенностей пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрман М.В. Хронические прогрессирующие заболевания у детей, требующие принятия медико-социальных решений. СПб.; 2014.
2. Carolyn L.A., Chandar J., Rodriguez M.M. et al. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatric nephrol.* 2010; 23(3): 413–9.
3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(3): 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Малявская С.И., Лебедев А.В. Гиперурикемия и нарушения липидного спектра у детей и подростков г. Архангельска. *Практическая медицина. Педиатрия.* 2015; 07(15).
5. Gluckman P., Anson M (eds). *The fetal Matrix: Evolution, development and Disease.* Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
6. Купrienko Н.Б., Смирнова Н.Н. Инфекция мочевой системы у подростков. Современные подходы к диагностике, лечению и диспансерному наблюдению. *Нефрология.* 2018; 22(4): 108–15.
7. Lan Liu, Rulan Jiang, Bo Lönnerdal. Assessment of bioactivities of the human milk lactoferrin-osteopontin complex in vitro. *J Nutr Biochem.* 2019; 69: 10–8. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.03.016.

8. Зубарева Е.Ю., Сеньчукова М.А. Прогностическая и предиктивная значимость остеопонтина при злокачественных новообразованиях. *Успехи молекулярной онкологии.* 2021; 8(2): 23–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-23-28.
9. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность. *Лечащий врач.* 2013; 6: 20–4.
10. Jacqueline Gosink Uromodulin — A new dawn for an old biomarker. *EUROIMMUN AG, Luebeck, Germany.* Jan. 16, 2020.
11. Марталог П.Н., Баландина М.П., Черемней Л.Г. и др. Антибиотикотерапия инфекции мочевой системы у детей в амбулаторной практике. *Перинатология и педиатрия.* 2013; 3(5): 89–91.
12. Rachel S. Antibiotic Resistance Patterns of Outpatient Pediatric Urinary Tract Infections. *J Urol.* 2013; 190 (1): 222–7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.01.069.
13. Кучеров В.А., Матвеев С.В., Дидур М.Д. Обоснование и эффективность программ реабилитации у подростков с патологией мочевой системы. *Уральский медицинский журнал.* 2013; 113 (08): 101–4.
14. Учакина Р.В., Лощенко М.А., Козлов В.К. Особенности полового развития и гормональный статус подростков с хронической почечной патологией. *Дальневосточный медицинский научно-практический журнал.* 2012; 37(2): 41–7.
15. Силенко О.Н., Савенкова Н.Д., Кутушева Н.Д. Гинекологическая патология у девочек с инфекцией мочевой системы. *Педиатр.* 2011; 2(4): 7–11.
16. Максимов Н.Э., Карымова Г.К., Галактионова Д.М. Коморбидность патологии органов пищеварения и мочевой системы детского возраста. *Фундаментальная наука в современной медицине.* 2018: 436–40.

REFERENCES

1. Erman M.V. Khronicheskiye progressiruyushchiye zabolovaniya u detey, trebuyushchiye prinyatiya mediko-sotsial'nykh resheniy [Chronic progressive diseases in children requiring medical and social decisions]. Sankt-Peterburg; 2014. (in Russian).
2. Carolyn L.A., Chandar J., Rodriguez M.M. et al. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatric nephrol.* 2010; 23(3): 413–9.
3. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. i dr. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh [Arterial hypertension in adults]. *Klinicheskiye rekomendatsii 2020. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2020; 25(3): 149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (in Russian).

4. Malyavskaya S.I., Lebedev A.V. Giperurikemiya i narusheniya lipidnogo spektra u detey i podrostkov g. Arkhangel'ska [Hyperuricemia and lipid disorders in children and adolescents in Arkhangelsk]. *Prakticheskaya meditsina. Pediatriya*. 2015; 07(15). (in Russian).
5. Gluckman P., Anson M (eds). *The fetal Matrix: Evolution, development and Disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
6. Kupriyenko N.B., Smirnova N.N. Infektsiya mochevoy sistemy u podrostkov. Sovremennyye podkhody k diagnostike, lecheniyu i dispansernomu nablyudeniyu [Urinary tract infection in adolescents. Modern approaches to diagnosis, treatment and dispensary observation]. *Nefrologiya*. 2018; 22(4): 108–15. (in Russian).
7. Lan Liu, Rulan Jiang, Bo Lönnnerdal. Assessment of bioactivities of the human milk lactoferrin-osteopontin complex in vitro. *J Nutr Biochem*. 2019; 69: 10–8. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.03.016.
8. Zubareva Ye.Yu., Sen'chukova M.A. Prognosticheskaya i prediktivnaya znachimost' osteopontina pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh [Prognostic and predictive significance of osteopontin in malignant neoplasms]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2021; 8(2): 23–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-23-28. (in Russian).
9. Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Sistemy organov pishchevareniya i organov mochevydeleniya: morfofunktsional'naya i klinicheskaya obshchnost' [Systems of the digestive and urinary organs: morphofunctional and clinical commonality]. *Lechashchiy vrach*. 2013; 6: 20–4. (in Russian).
10. Jacqueline Gosink Uromodulin — A new dawn for an old biomarker. *EUROIMMUN AG*, Luebeck, Germany. Jan. 16, 2020.
11. Martalog P.N., Balandina M.P., Cheremney L.G. i dr. Antibiotikoterapiya infektsii mochevoy sistemy u detey v ambulatornoy praktike [Antibiotic therapy for urinary system infections in children in outpatient practice]. *Perinatalogiya i pediatriya*. 2013; 3(5): 89–91. (in Russian).
12. Rachel S. Antibiotic Resistance Patterns of Outpatient Pediatric Urinary Tract Infections. *J Urol*. 2013; 190 (1): 222–7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.01.069.
13. Kucherov V.A., Matveyev S.V., Didur M.D. Obosnovaniye i effektivnost' programm reabilitatsii u podrostkov s patologiyey mochevoy sistemy [Rationale and effectiveness of rehabilitation programs in adolescents with pathology of the urinary system]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 113 (08): 101–4. (in Russian).
14. Uchakina R.V., Loshchenko M.A., Kozlov V.K. Osobennosti polovogo razvitiya i gormonal'nyy status podrostkov s khronicheskoy pochechnoy patologiyey [Features of sexual development and hormonal status of adolescents with chronic renal pathology]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy nauchno-prakticheskii zhurnal*. 2012; 37(2): 41–7. (in Russian).
15. Silenko O.N., Savenkova N.D., Kutusheva N.D. Ginekologicheskaya patologiya u devochek s infektsiyey mochevoy sistemy [Gynecological pathology in girls with urinary tract infection]. *Pediatr*. 2011; 2(4): 7–11. (in Russian).
16. Maksimova N.E., Karymova G.K., Galaktionova D.M. Komorbidnost' patologii organov pishchevareniya i mochevoy sistemy detskogo vozrasta [Comorbidity of the pathology of the digestive organs and the urinary system of childhood]. *Fundamental'naya nauka v sovremennoy meditsine*. 2018: 436–40. (in Russian).