

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.62-007.272-06-07

Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лакомова

## БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМИ УРОПАТИЯМИ

<sup>1</sup>НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, 410012, Саратов

D.A. Morozov, O.L. Morozova, N.B. Zakharova, D.Yu. Lakomova

### BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN EARLY DIAGNOSTICS AND MONITORING OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE UROPATHIES

У 167 детей с различными вариантами врожденной обструкции мочевыводящих путей (МВП) в периоперационном периоде определены закономерности изменения содержания биологически активных веществ (острофазные белки – высокочувствительный С-реактивный белок (С-РБ), церулоплазмин), провоспалительных (интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, молекул межклеточной адгезии (sE-селектин) в различных биологических средах (сыворотка крови, моча). Изменения содержания цитокинов, молекул межклеточной адгезии, острофазных белков в сыворотке крови, биоптате и моче изучены методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 ("Stat Fax", США). Доказана высокая чувствительность для ранней диагностики воспалительного процесса в МВП неинвазивного исследования уровня ИЛ-6, ИЛ-8 в моче и концентрации высокочувствительного С-РБ в сыворотке крови, играющих ведущую роль в инициации воспалительного процесса в МВП. Расчет предложенного индекса активности воспаления в моче у детей в динамике течения хронического обструктивного пиелонефрита позволяет объективно оценить фазу течения воспаления и эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: хронический обструктивный пиелонефрит, цитокины, молекулы межклеточной адгезии, дети

Changes in the levels of biologically active compounds (acute phase protein, C-reactive protein, ceruloplasmin, proinflammatory (IL-1-beta, 6, 8; TNF $\alpha$ ) and contra-inflammatory (IL-4, 10) cytokines, intercellular adhesion molecules (sE-selectin)) were measured in different biological fluids (serum, urine) of patients with obstructive uropathies. Methods of solid-phase immunoenzyme analysis were used for the purpose using a Stat Fax analyser (Stat Fax, USA). The study demonstrated diagnostic value of non-invasive methods for the detection of IL-6, 8 in urine and highly sensitive serum CRP playing the key role in the initiation of inflammatory processes in urinary tract. Calculation of urinary inflammation index in children during chronic obstructive pyelonephritis allows to objectively estimate the phase of inflammation and the efficacy of its treatment.

Key words: chronic obstructive pyelonephritis, cytokines, intercellular adhesion molecules, children

**Введение.** Развитие и прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза является закономерным исходом хронического воспаления на фоне обструктивных уропатий (ОУ) и неизбежно приводит к инвалидизации детей. Ежегодное увеличение количества пациентов, страдающих врожденной обструкцией мочевыводящих путей (МВП) на различных уровнях, и неудовлетворенность результатами их лечения постоянно возвращают интерес клиницистов к проблеме хронического обструктивного пиелонефрита (ХОП) [2].

В настоящее время все больший интерес исследователей вызывают различные биологически активные вещества (цитокины, молекулы межклеточной адгезии, острофазные белки и др.), играющие важную роль в развитии системных функциональных и метаболических расстройств при ХОП у детей [1, 3, 4]. В то же время в уронефрологической практике не получил широкого распространения мониторинг их уровня в динамике течения заболевания в целях оценки эффективности комплексной терапии и прогнозирования течения патологии. Недостаточно хорошо изучена степень участия различных биологически ак-

тивных веществ в развитии и прогрессировании поражения почек у пациентов с врожденной патологией мочевыделительной системы.

Цель настоящего исследования – разработка диагностических и прогностических критериев оценки активности воспалительного процесса в МВП в периоперационном периоде у детей с ОУ на основании исследования содержания маркеров воспаления в различных биологических средах.

**Материалы и методы.** Обследованы 349 детей с различными вариантами врожденной обструкции МВП. В зависимости от уровня и степени обструкции всех пациентов разделили на 3 группы: 1-я – 155 пациентов с гидронефрозом ( $n = 108$ ) и уретерогидронефрозом ( $n = 58$ ); 2-я – 171 с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР); 3-я – 23 с инфравезикальной обструкцией. Внутри каждой группы выделили подгруппы в соответствии с фазой течения ХОП: подгруппа А – фаза латентного воспаления; подгруппа Б – фаза активного воспаления. Средний возраст больных  $5,1 \pm 4,6$  года. В группу контроля вошли 30 детей с малой хирургической патологией (пупочная или паховая грыжа), в предоперационном периоде стратифицированных по полу и возрасту.

Констатацию ОУ производили всем пациентам на основании стандартного комплекса урологического обследования (клинико-лабораторные, микробиологические, рентгеноурологические, ультразвуковые методы исследования, нефросцинтиграфия).

Лакомова Дарья Юрьевна (Lakomova Darya Yur'evna), e-mail: DL-medic@mail.ru

Сравнительный анализ содержания острофазных белков цитокинового профиля у больных в фазе латентного воспаления ХОП до операции

Показатель	Контроль (n = 30)		Подгруппа 1А (n = 45)			Подгруппа 2А (n = 56)			
	M	SD	M	SD	p-level	M	SD	p-level	p*-level
<b>Кровь</b>									
С-РБ, мг/л	2,95	1,87	5,85	8,98	<b>0,004</b>	3,25	3,07	<b>0,05</b>	<b>0,01</b>
ЦП, г/л	0,50	0,16	0,45	0,15	0,365	0,42	0,13	0,113	0,96
ИЛ-1β, пг/мл	3,58	3,07	6,91	3,33	0,067	1,64	2,35	<b>0,001</b>	<b>0,0001</b>
ИЛ-6, пг/мл	1,65	2,17	3,45	14,48	<b>0,022</b>	4,34	13,21	<b>0,02</b>	0,63
ИЛ-8, пг/мл	10,75	14,40	24,50	29,90	<b>0,016</b>	50,35	47,89	<b>0,0001</b>	<b>0,01</b>
ФНОα, пг/мл	2,89	3,12	3,16	1,25	<b>0,040</b>	3,12	4,22	0,191	0,27
ИЛ-4, пг/мл	1,81	0,81	1,93	2,57	0,255	1,76	2,07	0,07	0,82
ИЛ-10, пг/мл	3,64	2,72	7,29	8,92	0,262	8,55	22,88	<b>0,006</b>	0,21
sE-селектин, г/мл	82,25	24,33	89,50	43,77	0,262	112,95	55,54	0,247	0,61
<b>Моча</b>									
ИЛ-1β, пг/мл	3,74	4,46	6,34	19,50	0,910	2,48	10,76	0,82	0,55
ИЛ-6, пг/мл	2,37	1,95	6,14	130,88	<b>0,015</b>	5,97	9,67	<b>0,01</b>	0,09
ИЛ-8, пг/мл	6,05	3,64	26,70	161,26	<b>0,001</b>	24,25	49,09	<b>0,0003</b>	0,81
ФНОα, пг/мл	2,33	1,90	3,28	3,70	0,167	2,40	5,59	0,65	0,18
ИЛ-4, пг/мл	1,63	1,99	2,70	3,01	0,262	1,89	3,76	0,217	0,63
ИЛ-10, пг/мл	2,45	5,32	5,30	10,21	0,331	5,84	4,79	0,627	0,21
sE-селектин, нг/мл	4,79	3,55	5,85	13,51	0,390	4,67	2,97	1,01	<b>0,05</b>

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: M – среднее; SD – среднеквадратическое стандартное отклонение, указывающее на разброс данных по интервалу значения признака относительно среднего. Здесь и в табл. 5: p-level – достоверность различий по отношению к показателям в контрольной группе; p\*-level – достоверность различий показателей в подгруппах 1А и 2А.

167 детям с ХОП провели изучение показателей цитокинового профиля (интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, фактор некроза опухоли α (ФНОα), содержания острофазных белков (высокочувствительный С-реактивный белок (С-РБ), церулоплазмин (ЦП)) и молекул межклеточной адгезии (sE-селектин) в различных биологических средах (сыворотка крови, биоптат и моча). Изменение содержания данных маркеров изучали методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты и обсуждение.** Результаты клинико-лабораторных, микробиологических, вспомогательных методов исследования позволили установить форму обструкции МВП и констатировать активную фазу ХОП. При латентном течении ХОП объективных критериев оценки тяжести течения воспалительного процесса в МВП в раннем послеоперационном периоде не выявили. В этом периоде у детей подгруппы 1А с исходно латентным течением ХОП установили признаки активации локального воспалительного процесса (макро- и микрогематурия, лейкоцитурия, лихорадка). Выраженной активации ХОП после эндоскопической коррекции ПМР в подгруппе 2А с его исходно латентным течением в раннем послеоперационном периоде не отметили. У пациентов с исходно активным течением ХОП (подгруппы 1Б, 2Б, 3Б) достоверных различий с данными на 3–5-е сутки после операции не установили вне зависимости от уровня обструкции и выбора метода коррекции.

Анализ исходных данных по содержанию маркеров воспаления в различных биологических средах у больных подгруппы 1А показал наличие умеренного повышения уровня С-РБ ( $p < 0,004$ ), провоспалитель-

ных фракций (ИЛ-6, ИЛ-8) как в сыворотке крови ( $p < 0,02$ ), так и в моче ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о наличии очага хронического вялотекущего воспаления в почках (табл. 1). Степень изменения данных показателей находилась в прямой зависимости от распространенности воспалительного процесса в МВП. Имелся выраженный параллелизм изменений цитокинового профиля в моче и биоптатах мочевого тракта (табл. 2).

Таблица 2

Уровень цитокинов и молекул межклеточной адгезии в биоптате пиелоуретерального и уретеровезикального сегментов у больных 1-й группы

Показатель	Подгруппа 1А с ХОП в фазе латентного воспаления (n = 45)		Подгруппа 1Б с ХОП в фазе активного воспаления (n = 30)		
	M	SD	M	SD	p*-level
ИЛ-1β, пг/мл	776,0	1568,53	3533,6	10641,6	<b>0,02</b>
ИЛ-6, пг/мл	578,0	733,85	2184,0	16656,5	<b>0,001</b>
ИЛ-8, пг/мл	731,2	474,65	9944,0	22243,45	<b>0,0005</b>
ФНОα, пг/мл	190,4	183,46	776,0	6982,14	<b>0,002</b>
ИЛ-4, пг/мл	252,0	160,68	296,8	617,76	0,35
ИЛ-10, пг/мл	708,0	632,20	963,2	1297,39	0,38
sE-селектин, нг/мл	392,0	146,99	2224,0	1978,42	<b>0,002</b>

Примечание. p\*-level – достоверность различий по отношению к показателям в подгруппе 1А.

Таблица 3

## Сравнительный анализ содержания основных биологических маркеров воспаления у больных в фазе активного воспаления ХОП до операции

Показатель	Подгруппа 1Б (n = 30)		Подгруппа 2Б (n = 23)		Подгруппа 3Б (n = 11)		p-level	p*-level	p**-level
	M	SD	M	SD	M	SD			
<b>Кровь</b>									
С-РБ, мг/л	38,40	43,11	12,10	45,68	46,6	46,94	0,86	0,73	0,98
ЦП, г/л	0,71	0,22	0,44	0,42	0,72	0,43	0,64	0,69	0,38
ИЛ-1β, пг/мл	7,23	72,12	2,74	25,96	7,23	60,94	0,07	0,89	0,32
ИЛ-6, пг/мл	38,4	314,81	3,52	10,38	19,9	287,68	<b>0,01</b>	0,50	<b>0,05</b>
ИЛ-8, пг/мл	268,8	259,67	40,95	223,97	247,6	245,53	0,09	0,89	0,29
ФНОα, пг/мл	4,33	37,98	1,58	22,32	4,33	37,76	0,16	0,69	0,08
ИЛ-4, пг/мл	2,08	2,25	1,86	1,37	1,86	1,47	0,82	0,72	0,79
ИЛ-10, пг/мл	8,56	11,58	9,13	5,79	9,5	6,47	0,53	0,69	0,93
sE-селектин, нг/мл	106,8	35,96	85,27	55,42	138,8	42,8	0,53	0,69	0,33
<b>Моча</b>									
ИЛ-1β, пг/мл	15,99	86,20	11,04	16,75	39,0	170,9	0,12	0,21	0,13
ИЛ-6, пг/мл	82,70	157,27	20,63	250,33	212,3	193,93	0,81	0,18	0,16
ИЛ-8, пг/мл	191,00	243,03	177,25	274,24	301,7	284,7	0,48	0,25	0,37
ФНОα, пг/мл	7,71	5,08	5,97	9,67	7,71	6,19	0,27	0,72	0,42
ИЛ-4, пг/мл	3,50	2,76	1,89	3,76	3,0	2,67	0,75	0,69	0,48
ИЛ-10, пг/мл	5,32	8,78	3,51	10,32	6,55	10,47	0,75	0,51	0,06
sE-селектин, нг/мл	9,35	10,33	4,67	2,98	9,8	22,97	0,14	0,72	0,13

Примечание. Здесь и в табл. 4: p-level – достоверность различий показателей в подгруппах 1Б и 2Б; p\*-level – достоверность различий показателей в подгруппах 1Б и 3Б; p\*\*-level – достоверность различий показателей в подгруппах 2Б и 3Б.

Таблица 4

## Сравнительный анализ содержания основных биологических маркеров у больных в фазе активного воспаления ХОП на 3–5-е сутки после операции

Показатель	Подгруппа 1Б (n = 30)		Подгруппа 2Б (n = 23)		Подгруппа 3Б (n = 11)		p-level	p*-level	p**-level
	M	SD	M	SD	M	SD			
<b>Кровь</b>									
С-РБ, мг/л	12,00	42,06	4,85	40,69	12,2	50,81	0,88	0,23	0,09
ЦП, г/л	0,49	0,27	0,43	0,24	0,56	0,27	0,53	0,08	0,17
ИЛ-1β, пг/мл	6,43	4,23	1,93	149,27	6,92	3,74	0,14	0,93	0,29
ИЛ-6, пг/мл	11,50	12,22	4,22	98,78	8,7	14,15	0,43	0,89	0,33
ИЛ-8, пг/мл	58,55	155,42	29,65	214,73	119,45	107,26	0,53	0,89	0,59
ФНОα, пг/мл	1,21	3,88	2,46	100,43	4,32	10,51	<b>0,003</b>	<b>0,04</b>	0,14
ИЛ-4, пг/мл	2,04	3,41	2,22	2,73	2,7	2,97	0,35	0,23	0,79
ИЛ-10, пг/мл	3,50	18,93	7,76	10,62	11,5	9,41	0,81	0,50	0,79
sE-селектин, нг/мл	68,60	48,19	85,98	57,92	74,15	37,59	0,88	0,69	0,21
<b>Моча</b>									
ИЛ-1β, пг/мл	25,65	41,98	7,15	33,19	38,9	91,73	0,18	0,59	<b>0,008</b>
ИЛ-6, пг/мл	114,97	209,15	66,94	125,69	86,7	185,01	0,53	0,53	0,65
ИЛ-8, пг/мл	543,00	236,20	330,8	251,76	383,3	289,74	0,08	0,79	0,29
ФНОα, пг/мл	3,44	1,96	2,22	8,00	3,44	3,31	0,88	0,72	0,86
ИЛ-4, пг/мл	4,30	11,98	3,92	3,35	2,60	3,28	0,75	0,53	0,48
ИЛ-10, пг/мл	3,80	11,72	2,96	19,77	7,0	20,65	1,00	0,12	0,48
sE-селектин, нг/мл	8,80	11,44	5,99	4,29	9,8	13,71	0,06	0,93	0,15

В раннем послеоперационном периоде у этих больных выявляли признаки активации ХОП (повышение содержания ИЛ-1β ( $p < 0,04$ ), ИЛ-6 ( $p < 0,001$ ), ИЛ-8 ( $p < 0,0001$ )). Однако установили повышение уровня и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 ( $p < 0,02$ ), ИЛ-10 ( $p < 0,05$ )).

У пациентов подгруппы 1Б исходно зафиксировали диагностически значимые сдвиги основных биологических маркеров воспаления по отношению

к таковым в группе контроля – острофазных белков (СРБ ( $p < 0,001$ ), ЦП ( $p < 0,02$ )), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα) и молекул межклеточной адгезии (sE-селектин) при отсутствии достоверных изменений со стороны противовоспалительных ИЛ (ИЛ-4, ИЛ-10; табл. 3).

В раннем послеоперационном периоде в этой подгруппе зарегистрировали снижение уровня острофазных белков, основных провоспалительных цитокинов

Таблица 5

Сравнительный анализ содержания острофазных белков и цитокинового профиля у больных в фазе латентного воспаления ХОП на 3–5-е сутки после операции

Показатель	Подгруппа 1А (n = 45)			Подгруппа 2А (n = 56)			
	M	SD	p-level	M	SD	p-level	p*-level
<b>Кровь</b>							
СРБ, мг/л	4,00	1,16	0,150	2,35	1,41	0,432	<b>0,001</b>
ЦП, г/л	0,20	0,15	<b>0,0007</b>	0,41	0,14	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>
ИЛ-1β, пг/мл	6,25	3,99	<b>0,044</b>	1,93	2,10	<b>0,007</b>	<b>0,0005</b>
ИЛ-6, пг/мл	2,85	14,43	<b>0,013</b>	2,54	12,45	0,145	0,28
ИЛ-8, пг/мл	26,75	28,39	<b>0,013</b>	44,80	40,06	<b>0,0001</b>	0,11
ФНОα, пг/мл	1,53	3,31	0,116	3,17	5,39	0,204	0,69
ИЛ-4, пг/мл	2,70	3,58	<b>0,008</b>	2,00	18,67	0,390	0,52
ИЛ-10, пг/мл	8,14	7,92	<b>0,008</b>	6,16	20,66	0,098	0,78
sE-селектин, нг/мл	76,75	57,49	0,550	110,48	55,08	0,455	0,36
<b>Моча</b>							
ИЛ-1β, пг/мл	8,95	20,10	<b>0,040</b>	2,87	7,58	0,502	<b>0,007</b>
ИЛ-6, пг/мл	10,55	142,71	<b>0,001</b>	15,76	36,74	<b>0,0001</b>	0,61
ИЛ-8, пг/мл	153,80	222,88	<b>0,0001</b>	78,60	93,86	<b>0,0001</b>	<b>0,04</b>
ФНОα, пг/мл	3,78	1,69	0,191	4,67	17,75	<b>0,002</b>	<b>0,02</b>
ИЛ-4, пг/мл	3,99	3,91	<b>0,022</b>	1,74	4,48	0,089	0,21
ИЛ-10, пг/мл	7,65	15,44	<b>0,051</b>	3,66	2,67	0,794	<b>0,002</b>
sE-селектин, нг/мл	6,78	16,75	0,204	4,85	2,94	0,765	<b>0,04</b>

и молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови (табл. 4). Однако локальные проявления воспалительного процесса в МВП сохранялись, о чем свидетельствовала высокая концентрация основных провоспалительных медиаторов в моче.

Для детей подгруппы 2А были характерны следующие изменения: умеренное возрастание уровня С-РБ ( $p < 0,05$ ) до операции; снижение концентрации ЦП ( $p < 0,04$ ) к 3–5-м суткам после операции; повышение содержания провоспалительных ИЛ-6 ( $p < 0,01$ ), ИЛ-8 ( $p < 0,01$ ) в сыворотке крови с одновременным однонаправленным изменением уровня противовоспалительного ИЛ-10 ( $p < 0,008$ ) (см. табл. 1, 5); значительное повышение содержания ИЛ-8 в моче на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 1, 3); умеренное повышение концентрации ИЛ-6 в моче на фоне снижения уровня противовоспалительного ИЛ-10 на 3–5-е сутки после коррекции рефлюкса (см. табл. 5). Несмотря на ликвидацию ПМР, в раннем послеоперационном периоде сохранялись признаки воспалительного процесса в МВП.

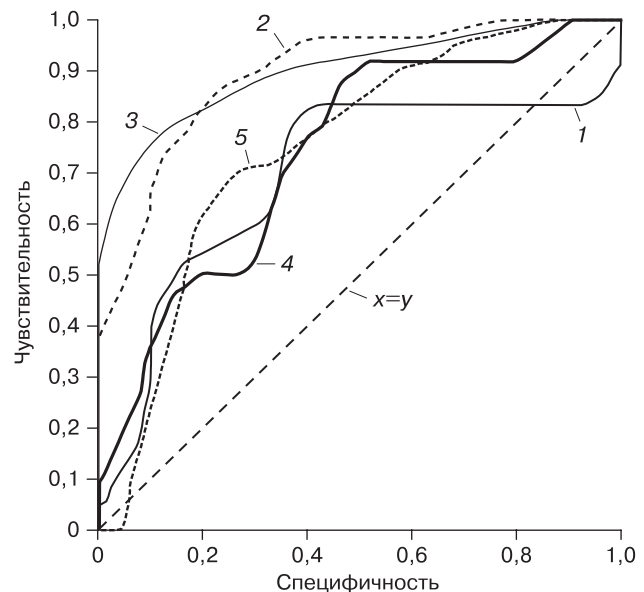
Для больных подгруппы 2Б было характерно повышение уровня С-РБ, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) в сыворотке крови при одновременном однонаправленном нарастании содержания противовоспалительного ИЛ-10 в предоперационном периоде; повышение содержания всех провоспалительных цитокинов в моче; при этом уровень противовоспалительных цитокинов сохранялся неизменным на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 3, 4).

При изучении основных биологических маркеров воспаления в подгруппе 3Б выявили резкое повыше-

ние концентрации острофазных белков в сыворотке крови до ликвидации уретеральной непроходимости с последующим снижением показателей в раннем послеоперационном периоде (см. табл. 3–5). Для ХОП на фоне инфравезикальной обструкции был характерен выраженный дисбаланс цитокинового профиля как в сыворотке крови, так и в моче (с преобладанием провоспалительных фракций), который сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Наибольшую чувствительность и специфичность для диагностики активного воспалительного процесса в мочевом тракте так же, как и в предыдущих группах больных, показали такие биомаркеры, как С-РБ ( $p < 0,05$ ) в сыворотке крови, ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ), ИЛ-8 ( $p < 0,05$ ) как в сыворотке крови, так и в моче.

В ходе проведения ROC-анализа доказали высокую чувствительность и специфичность определения в сыворотке крови содержания С-РБ и уровня ИЛ-6, ИЛ-8 в моче для прогнозирования развития воспаления в мочевом тракте (см. рисунок). Это позволило рекомендовать клиницистам мониторингирование их содержания с целью выявления характера течения воспалительного процесса в МВП и оценки эффективности проводимого лечения, а также выбора оптимальных сроков коррекции ОУ.

Учитывая, что с точки зрения основных закономерностей развития воспалительного процесса имеют значение не абсолютные показатели уровня цитоки-



ROC-кривые диагностической эффективности определения активности воспалительного процесса при ХОП по изменению уровня ИЛ-8 в моче.

По оси абсцисс – специфичность; по оси ординат – чувствительность. 1 – 1А по отношению к контролю; 2 – 1Б по отношению к 1А; 3 – 3Б по отношению к контролю; 4 – 2А по отношению к контролю; 5 – 2Б по отношению к 2А; x – y – восходящая диагональ.

Таблица 6

## Изменение ИАВ у детей с ХОП в различные фазы течения воспаления в периоперационном периоде

Группа больных	ИАВ						<i>p-level*</i>
	до операции			3–5-е сутки после операции			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>p-level</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>p-level</i>	
<b>Кровь</b>							
Контроль	2,72	3,68	-	-	-	-	-
1А	1,89	7,51	0,17	3,75	23,95	<b>0,33</b>	0,16
1Б	42,28	51,74	<b>0,002</b>	31,24	56,79	<b>0,03</b>	0,18
2А	5,35	17,88	<b>0,03</b>	9,55	10,22	<b>0,02</b>	0,41
2Б	4,95	23,97	0,14	6,76	188,64	0,21	0,94
3Б	17,24	50,51	<b>0,03</b>	5,77	58,51	0,21	0,66
<b>Моча</b>							
Контроль	2,23	3,06	-	-	-	-	-
1А	4,08	41,35	<b>0,02</b>	15,8	47,31	<b>0,001</b>	0,46
1Б	32,79	90,65	<b>0,001</b>	74,25	105,82	<b>0,0005</b>	0,19
2А	4,49	9,39	<b>0,002</b>	20,84	36,44	<b>0,0001</b>	<b>0,001</b>
2Б	26,55	114,47	<b>0,006</b>	24,8	81,07	<b>0,002</b>	<b>0,69</b>
3Б	50,1	80,82	0,003	37,8	63,95	<b>0,003</b>	<b>0,86</b>
<b>Биоптат</b>							
1А	1,55	3,83	-	-	-	-	-
1Б	9,38	77,11	-	-	-	-	-

Примечание. *p-level* – достоверность различий показателей по отношению к таковым в контрольной группе; *p\*-level* – достоверность различий показателей по отношению к таковым до коррекции обструкции.

нов, а баланс между содержанием про- и противовоспалительных фракций, мы предложили ввести индекс активности воспаления (ИАВ). ИАВ рассчитывался как соотношение концентрации провоспалительного ИЛ-8, показавшего высокую чувствительность и специфичность для диагностики воспалительного процесса в МВП, к уровню противовоспалительного ИЛ-10, ингибирующего функциональную активность макрофагов, синтез моноцитов и макрофагами провоспалительных цитокинов, колониестимулирующих факторов, молекул межклеточной адгезии [5]; его выражали в условных единицах (табл. 6).

Установили, что изменения ИАВ в моче имелись во всех группах больных вне зависимости от фазы течения ХОП по сравнению с таковыми у детей, не имеющих

патологии мочевыводящей системы. По всей видимости, именно дисбаланс содержания цитокинов в очаге поражения препятствует обрыву локального воспалительного ответа и предопределяет хронизацию процесса.

Сопоставляя ИАВ у пациентов с различными фазами течения ХОП и уровень обструкции, мы отметили достоверные различия данного показателя, которые позволили четко разграничить пациентов с латентным и активным течением ХОП и отразили дисбаланс между про- и противовоспалительными фракциями цитокинов, более выраженный при манифестации клинической картины пиелонефрита.

При проведении сравнительного анализа результатов морфологического исследования пиелоретерального и уретерovesикального сегментов и показателей ИАВ в моче и биоптатах получили четкую зависимость между количественным клеточным составом воспалительного инфильтрата в различные фазы течения пиелонефрита и значениями ИАВ (табл. 7). Таким образом, ИАВ позволил не только четко разграничить пациентов с латентным и активным течением ХОП, но и отразить дисбаланс между про- и противовоспалительными фракциями цитокинов, более выраженный при манифестации клинической картины пиелонефрита.

При сравнении больных с различным уровнем обструкции и одинаковой активностью воспалительного процесса достоверной разницы в изменении ИАВ в различных биологических средах не обнаружили на протяжении всего периода наблюдения. По всей видимости, уровень нарушения уродинамики в меньшей степени влиял на активность воспалительного процесса в мочевом тракте.

Таким образом, наряду с совершенствованием этапов ранней диагностики, высокотехнологичных методов комплексной пластической хирургии мочевых путей у детей с ОУ мониторинг основных биологических маркеров воспаления, с одной стороны, позволит охарактеризовать локальный процесс клиницисту, с другой – дополнить стандартный комплекс лечебных мероприятий препаратами, влияющими на ключевые звенья в системе взаимодействия микро- и макроорганизма.

**Заключение.** Результаты исследования показали высокую диагностическую эффективность выявления воспалительных заболеваний МВП методом оценки цитокинового профиля мочи. Даже при отсутствии

Таблица 7

## Сравнительный анализ результатов морфологического исследования пиелоретерального и уретерovesикального сегментов и ИАВ в моче и биоптатах у детей с ХОП

Группа больных	Воспалительный инфильтрат	Лимфоциты	Моноциты	Гранулоциты	Тучные клетки	ИАВ в биоптате		ИАВ в моче	
						<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
<b>Пиелоретеральный и уретерovesикальный сегменты</b>									
Подгруппа 1А с латентным течением ХОП	До 20-30 клеток диффузно с преимущественным периваскулярным расположением в мышечном слое	10–12	2–5	1–2	2–5	1,55	3,83	4,08	41,35
Подгруппа 1Б с активным течением ХОП	До 50 клеток в субэпителиальном слое диффузно, в мышечном – периваскулярно	20–30	3–10	2–9	7–10	9,38	77,11	32,79	90,65

изменений стандартных клинико-лабораторных показателей, свидетельствующих о воспалительном процессе мочевого тракта на фоне ОУ, отмечали сдвиги в содержании чувствительных маркеров воспаления – про- и противовоспалительных цитокинов, подтверждающие хроническое течение пиелонефрита. Наибольшие изменения цитокинового профиля выявили в моче, что позволяет оценить тяжесть течения ХОП у больных на фоне данной патологии. Важное диагностическое значение имеет провоспалительный цитокин IL-8, уровень которого коррелирует с тяжестью течения воспалительного процесса в МВП.

Полученные данные позволяют рекомендовать клиницистам мониторинг содержания различных фракций цитокинов в моче для оценки степени выраженности воспалительного процесса в мочевом тракте, эффективности проводимого лечения и выбора оптимальных сроков коррекции ОУ. Появление отечественных высокочувствительных и специфичных тест-систем для определения уровня различных цитокинов делает очевидным целесообразность использования этого метода в детской нефроурологической практике.

**Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ МД-2767.2008.7.**

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Chertin B., Pollack A., Koulikov D. et al. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagno-

sis of hydronephrosis: Lessons learned after 16 years of follow-up. J. Eur. Urol. 2006; 49: 734–9.

2. Пекарева Н.А., Чупрова А.В., Лоскутова С.А. и др. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей. Педиатрия. 2008; 87 (3): 23–7.
3. Rizvi A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. Am. J. Med. Sci. 2009; 338 (4): 310–8.
4. Sheu J.N., Chen M.C., Lue K.H. et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. Cytokine. 2006; 36: 276–82.
5. Conti P., Kempuraj D., Kandere K. et al. IL-10 an inflammatory/inhibitor cytokine but not always. Immunol. Lett. 2003; 86 (2): 123–9.

#### REFERENCES

1. Chertin B., Pollack A., Koulikov D. et al. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: Lessons learned after 16 years of follow-up. J. Eur. Urol. 2006; 49: 734–9.
2. Pekareva N.A., Chuprov A.V., Loskutova S.A. et al. Pathogenetic significance of the dynamics of cytokines in chronic obstructive pyelonephritis in children. Pediatriya. 2008; 87 (3): 23–7.
3. Rizvi A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. Am. J. Med. Sci. 2009; 338 (4): 310–8.
4. Sheu J.N., Chen M.C., Lue K.H. et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. Cytokine. 2006; 36: 276–82.
5. Conti P., Kempuraj D., Kandere K. et al. IL-10 an inflammatory/inhibitor cytokine but not always. Immunol. Lett. 2003; 86 (2): 123–9.

Поступила 20.09.12

## ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.346.2-002-06:618.12-002]-055.25(048.8)

*И.В. Поддубный, О.А. Фаткина, Т.М. Глыбина, Е.В. Сибирская*

## АППЕНДИКУЛЯРНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕВОЧЕК

Кафедра детской хирургии МГМСУ. (зав. – доктор мед. наук, проф. И.В. Поддубный), Измайловская детская городская клиническая больница, 105077, Москва

*В обзоре представлены современные взгляды на проблему аппендикулярно-генитального синдрома у девочек. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, классификация, дается описание клинических вариантов течения данного синдрома. Приводятся современные взгляды на лечение аппендикулярно-генитальной патологии.*

**Ключевые слова:** аппендицит, сальпингит, сальпингоофорит

Аппендикулярно-генитальный синдром – состояние, при котором наблюдается сочетанное поражение червеобразного отростка и придатков матки при воспалительных процессах в брюшной полости и полости малого таза [1–6].

Впервые аппендикулярно-генитальный синдром как нозологическая единица был принят в 1951 г. на Международном конгрессе гинекологов во Франции [7]. Частота встреча-

емости сочетанной аппендикулярно-генитальной патологии составляет, по данным ряда авторов, от 12 до 68% [8–12].

На сегодня не существует четкой классификации данного состояния, однако представляется возможным выделить наиболее часто встречающиеся формы патологического процесса.

По первичности очага воспаления возможно разделение на аппендикулярную, генитальную и идиопатическую (на фоне криптогенного пельвиоперитонита) формы поражения.

По давности существования аппендикулярно-генитальный синдром делится на острый и хронический. При остром процессе необходимо выделять следующие формы:

**Поддубный Игорь Витальевич** (Poddubnyj Igor' Vital'evich), e-mail: igorpoddubnyi@yandex.ru