

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ МОЧИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

*Анастасия Владимировна Булатова¹, Тамара Петровна Макарова¹,
Андрей Николаевич Маянский²*

¹ Кафедра госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ПДО (зав. – проф. В.П. Булатов) Казанского государственного медицинского университета, e-mail:nastya_bulatova@mail.ru, drmakarova@mail.ru, ²кафедра микробиологии и иммунологии (зав. – проф. А.Н. Маянский) Нижегородской медицинской академии

Реферат

Рассмотрена динамика цитокинового профиля в суточной моче у детей при различных формах хронического пиелонефрита в стадии обострения, после лечения и в катамнезе через месяц после выписки относительно здоровых детей.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, обструктивный пиелонефрит, дизметаболический пиелонефрит, обструктивно-дизметаболический пиелонефрит, суточная моча, интерлейкины.

Микробно-воспалительные заболевания почек продолжают оставаться актуальнейшей проблемой детской нефрологии. Пиелонефрит занимает одну из ведущих позиций в структуре патологии почек – на его долю приходится 71% [2]. Исход пиелонефрита зависит от своевременной диагностики и раннего начала лечения. Несмотря на существование многочисленных методов диагностики пиелонефрита до настоящего времени изучаются возможности новых методических приёмов, направленных на оценку активности данного заболевания и стойкости клинико-лабораторной ремиссии [3, 6].

В исследованиях последних лет особый акцент делается на изучении механизмов местного воспаления с позиции изучения содержания интерлейкинов в моче [2, 5]. Это продиктовано тем, что интерлейкины синтезируются в ответ на местное воспаление уроэпителиоцитами проксимального отдела тубулярной части нефрона [1]. Анализ цитокинового потенциала уроэпителиоцитов и его реализации посвящена серия работ, в основном экспериментального характера [4]. Так, например, при экспериментально вызванном пиелонефрите на мышах показано, что цитокины могут вырабатываться в ответ на бактериальную инфекцию местными клетками, а не только фильтроваться [8].

В единичных клинических работах отмечено отсутствие корреляции между уровнем интерлейкинов в сыворотке крови и содержанием их в суточной моче [1, 5]. Таким образом, уровень цитокинов, экскретируемых с мочой, у больных пиелонефритом может быть связан с выраженностью местного воспалительного процесса.

Целью настоящего исследования был анализ возможности использования цитокинового профиля в суточной моче у детей с различными формами хронического пиелонефрита для оценки выраженности активности воспалительного процесса в почечной ткани, глубины клинико-лабораторной ремиссии и контроля эффективности проводимого лечения.

Были обследованы 125 детей – 21 мальчик (6,8%) и 104 девочки (83,2%) с хроническим пиелонефритом: у 33 (24,8%) был дизметаболический пиелонефрит (ВДПН), у 81 (64,8%) – вторичный обструктивный (ВОПН), у 11 (8,8%) – вторичный обструктивный и дизметаболический. В качестве контроля обследованы 25 условно здоровых детей. Длительность микробно-воспалительного процесса в тубуло-интерстициальной системе почек у большинства детей составляла от одного года до 10 лет, у 23 – более 10 лет. В основном имело место хроническое рецидивирующее течение заболевания.

В остром периоде заболевания в клинической картине экстраренальные проявления были представлены синдромом интоксикации (76,5%), болевым абдоминальным синдромом (52,4%), болями в поясничной области (у 47,8%). Положительный симптом Пастернацкого был выявлен у 71,1% детей, синдром дизурических расстройств в виде учащенного мочеиспускания – у 51,2%, энурез в сочетании с НДМП – у 25%. Редкое мочеис-

Таблица 1

Содержание интерлейкина ФНО α (пг/мл)
в суточной моче при различных формах пиелонефрита
у детей ($M \pm m$)

Группы больных	До лечения	На 14-й день лечения	Через месяц после выписки
ВДПН (n=33)	32,5 \pm 6,64 ¹	11,9 \pm 0,43 ^{1,2}	23,8 \pm 6,6 ^{1,4}
ВДОПН (n=11)	45,3 \pm 16,4 ¹	25,9 \pm 7,6 1,5	33,3 \pm 13,5 ¹
ВОПН (n=81)	41,1 \pm 17,2 ¹	75,0 \pm 15,2 ^{1,5}	61,7 \pm 14,8 ^{1,5}
Контроль (n=25)	5,05 \pm 0,21		

Примечание: 1 – $p < 0,05$ в группах в динамике лечения и контроле, 2 – $p < 0,05$ до лечения и на 14-й день лечения, 3 – $p < 0,05$ до лечения и через месяц после выписки, 4 – $p < 0,05$ на 14-й день лечения и через месяц после выписки, 5 – $p < 0,05$ по сравнению с данными больных ВДПН. То же в табл. 2 и 3.

Статистическая обработка производилась с использованием параметрических методов.

Изучение уровня TNF- α в суточной моче у всех детей показало, что активная фаза пиелонефрита до начала лечения характеризовалась достоверно повышенным его содержанием в суточной моче (39,6 \pm 9,8 пг/мл) по сравнению с контролем (5,05 \pm 0,21 пг/мл; $p < 0,05$). Такая же тенденция прослеживалась для суточной экскреции данного цитокина – 31,1 \pm 7,5 нг/сут (в контрольной группе – 5,54 \pm 0,56 нг/сут; $p < 0,01$).

При сравнении изучаемых показателей в зависимости от форм пиелонефрита (табл.1) в активной фазе заболевания максимальные значения данного интерлейкина выявлены при обструктивных формах пиелонефрита, хотя достоверной разницы между группами больных нами не обнаружено ($p > 0,05$). Такая же тенденция отмечалась для суточной экскреции данного интерлейкина – 34,1 \pm 11,7 при ВОПН, 31,4 \pm 15,2 при ВДОПН, 24,5 \pm 5,2 при ВДПН ($p > 0,05$).

При анализе содержания в суточной моче ИЛ-8 в зависимости от форм пиелонефрита (табл.2) нами установлено его максимальное увеличение при обструктивных формах (ВОПН и ВДОПН) пиелонефрита – 85,0 \pm 22,9 и 75,2 \pm 15,8 пг/мл соответственно ($p < 0,05$), которые отличались от показателей детей с ВДПН (34,8 \pm 7,7 пг/мл; $p < 0,05$). Суточная экскреция ИЛ-8 достоверно возрастала до 44,6 \pm 8,1 нг/сут только в группе больных с ВОПН.

пускание наблюдалось у 17,8% детей, дневное недержание мочи – в 6,8%. Мочевой синдром проявлялся изолированной лейкоцитурией (38,6%), её сочетанием с гематурией (35,8%), с протеинурией (25,8%). В 100% случаев лейкоцитурия носила нейтрофильный характер. Протеинурия в суточной моче составляла не более 1 г/л. Бактериурия как отражение микробно-воспалительного процесса в почечной ткани отмечена у 46,8% детей. В основном выявлялась грамотрицательная флора: кишечная палочка – 60,5%, энтеробактерии – 13,8%, протей – 6,1%, энтерококк – 11,2%, клебсиела – 4,1. Грамположительная флора (в основном стафилококк) обнаружилась в 4,3% случаев. Имели место кристаллурия (43%), повышенная экскреция оксалатов (72,8%), смешанная оксалатно-уратная кристаллурия (27,2%). Гиперэхогенные включения в паренхиме почек определялись у 52,2% детей.

Обструктивная уропатология, осложненная ВОПН, была представлена дисплазией почек (8,2%), гипоплазией одной почки (12,8%), инфравезикальной обструкцией (30,4%), пузырно-мочеточниковым рефлюксом (22,6%), пиелоктазией (47,8%), гидронефрозом (24,8%), неполным удвоением чашечно-лоханочной системы (13,7%), нефроптозом (20,5%). Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря были у 56,2% детей.

В группе больных были с обструктивными формами ПН выявлялись более выраженные экстраренальные нарушения, проявлявшиеся выраженными явлениями интоксикации, частотой и тяжестью болевого абдоминального синдрома и болей в поясничной области (в 1,5 раза чаще, чем в группе больных с ВДПН). Микробно-воспалительный процесс в почках при обструктивных формах пиелонефрита носил рецидивирующий характер, частота рецидивов в течение года составляла до 3–4 раз у 55,1% детей.

Уровень TNF- α , ИЛ-8, ИЛ-10 в суточной моче определялся иммуноферментным методом с использованием коммерческих ИФА методов “CYTELISA” (Санкт-Петербург). Исследования проводились в активной фазе заболевания, через 14 дней после стандартной терапии и через месяц после выписки. Собранную мочу хранили при рекомендованной инструкцией температуре –20°C.

Таблица 2

Содержание интерлейкина ИЛ-8 (пкг/мл) в суточной моче при различных формах пиелонефрита у детей (M±m)

Группы больных	До лечения	После лечения	Через месяц после выписки
ВДПН (n=33)	34,8±7,7	22,4±5,8	49,3±11,9 ¹
ВДОПН (n=11)	75,2±15,8 ^{1,5}	36,9±2,7 ^{1,2,5}	86,1±31,4 ^{1,3,4,5}
ВОПН (n=81)	85,0±22,9 ^{1,5}	42,7±17,9 ^{1,5}	132,6±36,4 ^{1,4,5}
Контроль (n=25)	27,9±1,3		

Содержание ИЛ-10 в суточной моче (табл.3) было достоверно повышено только при обструктивных формах пиелонефрита (ВОПН и ВДОПН). Суточная экскреция данного интерлейкина возрастала только в группе больных с ВОПН до 41,1±1,3 нг/сут (23,5±1,2 нг/сут в контроле; p<0,05).

Таким образом, острая фаза пиелонефрита у детей характеризовалась выраженным увеличением содержания в моче цитокинов с провоспалительной активностью TNF-α и ИЛ-8. Концентрации TNF-α в биосредах придают большое значение при патологических состояниях [7]. В низкой концентрации он играет важную физиологическую роль в регуляции иммунного гомеостаза, а в высокой вызывает метаболическое истощение, микрососудистую гиперкоагуляцию и гемодинамические нарушения, приводящие к фиброзированию почечной ткани [9]. В связи с этим высокий уровень TNF-α в суточной моче у детей с обструктивными формами пиелонефрита, имевших в своём развитии нарушения уродинамики, может быть, на наш взгляд, отражением активности воспалительного процесса и степени фиброзирования почечной ткани.

Максимально повышенные значения ИЛ-8 в группе детей с обструктивными формами пиелонефрита в стадии обострения могут быть проявлением активности микробно-воспалительного процесса в тубуло-интерстициальной ткани почек. Подтверждением нашего мнения явились корреляции между изменениями уровня ИЛ-8 в суточной моче и параметрами, характеризующими функциональное состо-

Таблица 3

Содержание интерлейкина ИЛ-10 (пкг/мл) в суточной моче при различных формах пиелонефрита у детей (M±m)

Группы больных	До лечения	После лечения	Через месяц после выписки
ВДПН (n=33)	24,3±4,07	106,6±26,4 ^{1,2,4}	28,9±9,40
ВДОПН (n=11)	39,2±13,3 ^{1,5}	121,8±19,86 ^{1,2,4}	23,5±5,98 ³
ВОПН (n=81)	56,2±13,3 ^{1,5}	136,5±29,6 ^{1,2,4}	29,1±3,21
Контроль (n=25)	21,4±0,42		

яние почек. Нами обнаружены обратные корреляции между уровнем ИЛ-8 и величиной клубочковой фильтрации (r = -0,75; p<0,05). Установлено, что чем выше содержание указанного цитокина, тем ниже клубочковая фильтрация. Названные показатели максимально реализовывались в группе детей с обструктивными формами хронического пиелонефрита. Одновременно прослеживалась прямая корреляция с уровнем лейкоцитурии (r = 0,7; p<0,05). Отсюда можно было предположить, что именно данный хемокин отвечает за появление лейкоцитов в очаге воспаления с последующей лейкоцитурией.

Изменения концентрации ИЛ-10 в активной фазе заболевания были менее выраженными, значимое повышение отмечалось только при обструктивных формах пиелонефрита.

Стандартная схема лечения включала антибактериальную терапию с учётом чувствительности микрофлоры, а также антиоксиданты и мембраностабилизирующие препараты, направленные на улучшение внутривисцерального кровотока, витаминотерапию и физиотерапию. На фоне лечения в течение 14 дней в клинике пиелонефрита наблюдалась положительная динамика в виде купирования дизурического и болевого синдромов и полной нормализации анализов мочи.

Обструктивные пиелонефриты являются наиболее тяжёлыми вариантами заболевания и часто протекают торпидно. На 14-й день стандартной терапии у детей с обструктивными формами пиелонефрита содержание TNF-α в суточной моче достоверно не изменялось по сравнению с

такowymi в острой фазе заболевания, что подтверждалось также отсутствием изменений суточной экскреции данного цитокина в группе с ВОПН ($54,1 \pm 9,0$ пг/мл). Напротив, при необструктивном пиелонефрите (ВДПН), более легком варианте заболевания, клиническое улучшение сопровождалось достоверным снижением как содержания TNF- α в суточной моче, так и его суточной экскреции ($11,9 \pm 0,43$ пг/мл и $12,3 \pm 3,48$ нг/сут соответственно). При всех вариантах пиелонефрита через 14 дней от начала лечения показатели TNF- α по-прежнему достоверно отличались от контроля. Через месяц после выписки из стационара, на фоне стабильной клинической ремиссии заболевания, у детей с обструктивными формами пиелонефрита по-прежнему отмечались высокие показатели TNF- α ($33,3 \pm 13,5$ и $61,7 \pm 14,8$ нг/мл в группах с ВОДПН и ВОПН соответственно). В полном соответствии с данными TNF- α в суточной моче мы обнаружили также увеличение и суточной его экскреции до $33,4 \pm 14,9$ нг/сут.

Содержание ИЛ-8 на 14-й день после терапии достоверно снижалось в группе больных как с ВОДПН ($6,9 \pm 2,7$ пг/мл), так и с ВОПН ($42,7 \pm 17,9$), хотя и не достигало контроля. В то же время уровень суточной экскреции ИЛ-8 во всех группах соответствовал данным контрольной группы. Через месяц после выписки из стационара концентрация ИЛ-8 в суточной моче на фоне продолжавшейся клинической ремиссии неожиданно значительно возросла, причем не только в группах с обструктивными формами пиелонефрита, но и с ВДПН. В некоторых случаях показатели превышали таковые в исходном состоянии, т. е. в периоде обострения пиелонефрита. Данные суточной экскреции ИЛ-8 лишь приобретали тенденцию к увеличению — до $39,2 \pm 8,7$ при ВОПН и до $28,3 \pm 1,3$ нг/сут при ВДПН.

В отличие от изменения уровней TNF- α и ИЛ-8 на этапе завершения стандартного курса лечения детей с пиелонефритами, концентрация ИЛ-10 имела убедительные отличительные особенности. На 14-й день терапии во всех группах концентрация ИЛ-10 в суточной моче достоверно и значительно возрастала по сравнению не только с данными контрольной группы, но и с исходными результатами острого периода за-

болевания. Нами отмечено увеличение суточной экскреции данного интерлейкина при всех вариантах пиелонефрита с максимальной выраженностью при обструктивных вариантах заболевания, достигавшей уровня $106,2 \pm 31,1$ нг/сут при ВОПН.

Через месяц после выписки уровни ИЛ-10 в суточной моче были значительно снижены во всех группах детей с пиелонефритами и достигали показателей контрольной группы. Полная аналогия подобной динамики отмечалась и в показателях суточной экскреции цитокина — у больных с ВОПН она составляла только $18,5 \pm 3,8$ нг/сут.

Таким образом, сдвиги в структуре экскретируемых цитокинов у больных при обострении хронического пиелонефрита связаны преимущественно с увеличением концентрации цитокинов с провоспалительной активностью (TNF- α и ИЛ-8). Соответственно более тяжёлые формы обструктивного пиелонефрита характеризовались более выраженными сдвигами. Концентрация цитокинов с противовоспалительной активностью (ИЛ-10) изменялась незначительно и достигала достоверной разницы только при ВОПН. Эффективная терапия больных детей сопровождалась выраженным снижением, периодически до нормальных значений ИЛ-8 как основного цитокина, характеризующего степень бактериального инфицирования, и наоборот — концентрация ИЛ-10 в моче у детей с клинической ремиссией достоверно и значительно возрастала, что можно было связать с его противовоспалительной активностью. Сохранение содержания TNF- α отражает более сложные патологические процессы, нежели локализованная бактериальная инфекция. Через месяц, на фоне полной клинико-лабораторной ремиссии, мы наблюдали обратные изменения содержания ИЛ-8 и ИЛ-10: первое достоверно возрастало, второе — резко снижалось до нормы. На фоне сохранявшегося высокого уровня TNF- α полученные изменения могут свидетельствовать о формировании в этот период риска развития нового обострения хронического пиелонефрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Картамышева Н.Н. и др. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек // Мед. науч. и учебно-метод. журн. — 2002. — № 6. — С.176–187.

2. *Корякова Н.Н. и др.* Особенности цитокинового профиля у больных хроническим гломерулонефритом с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью // Тер. арх. — 2006. — Т. 7/8, № 5. — С. 14–17.

3. *Кучеренко А. Г. и др.* Цитокины при некоторых формах обструктивных уратий у детей // Вопр. совр. педиатр. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 82–83.

4. *Маянский А.Н.* Цитокины и медиаторные функции уроэпителлия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // Цитокины и воспал. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 3–8.

5. *Ребенок А.Ж. и др.* Роль интерлейкина 8 и дефензинов в патогенезе хронического гломерулонефрита и пиелонефрита // Тер. арх. — 1999. — Т. 8. — С. 62–70.

6. *Benson M.* Interleukin-6 response to urinary tract infection in child hood // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1994. — Vol. 13, № 5. — P. 612–616.

7. *Benson M. et al.* Interleukin (IL)-6 and IL 8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria // *J. Inf. Dis.* — 1996. — Vol. 174, № 8. — P. 1080–1084.

8. *Jacobson S. H. et al.* Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis

in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function // *Pediatr Radiol.* — 1994. — Vol. 67, № 2. — P. 172–179.

9. *Tullus K. et al.* Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and at 1-year follow-up // *Pediatr. Radiol.* — 1994. — Vol. 24, № 7. — P. 513–515.

Поступила 28.09.09.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF URINARY CYTOKINE PROFILE IN CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN

A.V. Bulatova, T.P. Makarova, A.N. Mayansky

Summary

Examined were the dynamics of cytokine profile in the daily urine of children with various forms of chronic pyelonephritis in the acute stage, after treatment, in the catamnesis one month after discharge from hospital in comparison with children who have recovered.

Key words: chronic pyelonephritis, obstructive pyelonephritis, dysmetabolic pyelonephritis, obstructive-

УДК 616.61–006.31–073.75

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ КИСТОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЧЕК И ОСЛОЖНЕННЫХ ПОЧЕЧНЫХ КИСТ

*Ренат Фазылович Акберов, Станислав Сергеевич Шлыков,
Евгений Владимирович Пузакин, Лилия Равкатовна Сафиулина*

Кафедра лучевой диагностики (зав. — проф. М.К. Михайлов)

*Казанской государственной медицинской академии последипломного образования,
Республиканская клиническая больница № 2 (главврач — канд. мед. наук Р.З. Абашев) МЗ РТ, г. Казань*

Реферат

С учетом данных литературы представлены частота, лучевая семиотика кистозных опухолей почек и осложненных почечных кист.

Ключевые слова: лучевые методы исследования, кистозные опухоли, осложненные почечные кисты.

Частота рака почки варьирует от 1 до 5% от числа всех злокачественных новообразований у взрослых, от 5 до 6% всех урологических заболеваний [8]. В 95% случаев опухоль гипervasкуляризирована. Наибольшие трудности в диагностике представляют аваскулярные злокачественные опухоли. Приблизительно 5–7% объемных образований почек нельзя достоверно охарактеризовать с помощью современных методов визуализации [14,15]. К ним относятся новообразования, которые невозможно отнести ни к простым

почечным кистам, ни к солидным структурам. Эти неопределенные массы могут быть представлены как доброкачественной, так и злокачественной патологией. В последние годы все больше внимания уделяется первично-кистозным формам злокачественных опухолей почек. Кистозное перерождение наиболее часто встречается у детей с опухолью Вильмса. Возникает вопрос: как дифференцировать первично-кистозные опухоли почек и осложненные почечные кисты? Отличительной чертой обоих видов новообразований является наличие выраженного жидкостного компонента, при этом как опухоли, так и кисты могут быть уни- или мультилокулярными [12].

Морфологическим субстратом доброкачественных новообразований являют-