

Белоусова Т.В., Пекарева Н.А., Трунов А.Н.

*Новосибирский государственный медицинский университет,
Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН,
г. Новосибирск*

ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВТОРИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В СТАДИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ РЕМИССИИ

Обследовано 147 детей в возрасте от 3 до 14 лет с документированной полной клинико-лабораторной ремиссией хронического вторичного пиелонефрита. Проводилось определение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН- γ в сыворотке крови и моче. В результате проведенных исследований показано, что, несмотря на отсутствие выраженных клинических проявлений хронического воспалительного процесса и изменений в общеклинических анализах, у обследованных детей тестируется «скрытая» активность очага хронического воспаления. Рекомендуются неинвазивное исследование мочи для оценки динамики воспалительного процесса и контроля эффективности проводимых лечебных мероприятий у детей с хроническим вторичным пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический вторичный пиелонефрит; дети; цитокины.

Belousova T.V., Pekareva N.A., Trunov A.N.

Novosibirsk State Medical University,

Research Center of Clinical and Experimental medical SB RAMS, Novosibirsk

THE IMBALANCE OF CYTOKINES OF CHRONIC SECONDARY PYELONEPHRITIS IN CHILDREN OF CLINICAL AND LABORATORY REMISSION

Surveyed 147 children aged 3 to 14 years with documented complete clinical and laboratory remission of secondary chronic pyelonephritis. The study was conducted testing the concentrations of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 and INF- γ in serum and urine. Found that despite the absence of pronounced clinical manifestations of chronic inflammatory process and regulatory general clinical tests in children is determined by the activity of the inflammatory processes. It is recommended to use non-invasive determination of cytokines in the urine to assess the activity of the inflammatory process and monitoring the effectiveness of treatment of chronic pyelonephritis in the stage of clinical and laboratory remission in children.

KEY WORDS: secondary chronic pyelonephritis; children; cytokines.

Анализ литературных данных свидетельствует о распространенности хронического пиелонефрита у детей, при этом отмечается остающаяся высокой частота возникновения патологии и выраженная тенденция к хронизации воспалительного процесса, стертости клинической картины патологического процесса.

Многими исследователями широкое распространение процессов хронизации заболеваний различных органов и систем связывается с воздействием неблагоприятных экологических факторов, несвоевременным и неадекватным лечением острых инфекционно-воспалительных процессов, развивающихся на фоне несовершенного иммунного ответа на этиологический фактор (условно-патогенная микрофлора), обладающий низкоиммунотропными свойствами и эволюционно сформировавшейся способностью «ускользнуть» из-под контроля иммунной системы. Тем более, что данная группа микроорганизмов под воздействием различных факторов повысила свою вирулентность, адгезивность, устойчивость к медикаментозному воздействию [1-3].

Не вызывает сомнения, что для понимания механизмов хронизации патологических процессов и

активации иммунного реагирования в их взаимосвязи в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний в настоящее время представляется значимым изучение баланса цитокинов — биологически активных веществ, вырабатываемых клетками иммунной системы, способных влиять на развитие иммунного ответа и обеспечивающих межклеточную кооперацию [2, 4, 5].

В современной научной литературе представлены данные исследований, посвященных оценке баланса цитокинов при остром и обострении хронического пиелонефрита. В то же время, практически отсутствуют сведения о функциональном состоянии иммунной системы при хроническом пиелонефрите у детей в стадии клинико-лабораторной ремиссии, что является важным для понимания патогенеза хронического воспаления и разработки методов иммунореабилитации данной группы больных [3, 6, 7].

В связи с вышеизложенным, **целью проведенного исследования** явилось изучение особенностей иммуновоспалительного процесса у детей с хроническим пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью и задачами исследования, на базе отделения старшего детского возраста ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» было обследовано 147 де-

Корреспонденцию адресовать:

ТРУНОВ Александр Николаевич,
630091, г. Новосибирск, ул. Советская 46/2-33.
Тел.: 8 (3832) 16-54-99; +7-913-910-03-16.
E-mail: trunov1963@yandex.ru

тей в возрасте от 3 до 14 лет с документированной полной клинико-лабораторной ремиссией хронического вторичного пиелонефрита (ХВП) на фоне обструктивной уропатии, продолжительность которой колебалась от 8 мес. до 6 лет. Из них, 68 детей (46,3 %) с «оперированной» обструктивной уропатией в сроке после проведенной операции от 1 года до 8 лет. Нарушение пассажа мочи у оперированных детей было связано с органической патологией: у 50 детей из 68 (73,5 %) выявлена стриктура ЛМС и проведена операция пластики лоханочно-мочеточникового сегмента, 18 детям (26,5 %) осуществлена антирефлюксная операция по созданию уретероцистоанастомоза по поводу первичного ПМР, связанного с отсутствием либо укорочением подслизистого отдела пиело-уретрального сегмента. У 79 больных (53,7 %) из группы с вторичным ПМР (на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря с развитием интравезикальной обструкции) уродинамика восстановилась на фоне консервативной терапии (без хирургического вмешательства).

В качестве нормативных значений показателей цитокинов в сыворотке крови и моче были взяты данные клинико-лабораторного обследования 25 «практически здоровых» детей с отсутствием в анамнезе хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различных органов и систем, которые за последние 3 месяца до обследования не переносили острых воспалительных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии.

У родителей больных и здоровых детей было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования.

Определение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН γ в сыворотке крови и моче выполнялись на тест-системах «Цитокин». Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Униплан при длине волны 450 нм. Результаты выражали в пг/мл.

Статистическая обработка включала вычисление средних арифметических величин (М) и ошибку репрезентативности средней арифметической (m). В работе использовали методы непараметрической статистики. Достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований были получены следующие данные, в обобщенном виде представленные в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Сравнительная характеристика цитокинов в сыворотке крови больных с вторичным хроническим пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии и группы контроля (пг/мл, М $\pm$ m)

Показатель	Группа контроля	1 группа	Границы нормы
ИЛ-1 β	43,2 $\pm$ 4,9	49,6 $\pm$ 4,5	32,9-53,5
ИЛ-6	28,1 $\pm$ 4,8	61,4 $\pm$ 5,6* **	17,8-38,4
ИЛ-8	17,3 $\pm$ 3,4	19,3 $\pm$ 3,3*	9,5-25,1
ИЛ-4	35,1 $\pm$ 4,3	79,1 $\pm$ 8,9* **	25,5-44,7
ИФН- γ	30,7 $\pm$ 5,1	23,3 $\pm$ 3,4	18,9-42,5

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий между сравниваемыми показателями; ** $p < 0,05$ - превышение верхней границы нормативных значений.

Таблица 2

Сравнительная характеристика цитокинов в моче больных с вторичным хроническим пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии и в группе контроля (пг/мл, М $\pm$ m)

Показатель	Группа контроля	2 группа	Границы нормы
ИЛ-1 β	11,2 $\pm$ 2,5	16 $\pm$ 2,9	5,1-17,3
ИЛ-6	2,3 $\pm$ 0,41 (следы)	2,5 $\pm$ 0,21	-
ИЛ-8	2,1 $\pm$ 0,32 (следы)	10,1 $\pm$ 1,6* **	-
ИЛ-4	9,4 $\pm$ 3,1	20,8 $\pm$ 2,11* **	2,2-16,8
ИФН- γ	4,5 $\pm$ 0,5 (следы)	4,9 $\pm$ 0,24	-

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий между сравниваемыми показателями; ** $p < 0,05$ - превышение верхней границы нормативных значений.

«Средняя» концентраций ИЛ-1 β в сыворотке крови составила 49,6 $\pm$ 4,5 пг/мл, что превышало значение «средней» группы контроля, однако достоверно от неё не отличалось. Полученное значение «средней» изучаемого показателя находилось в границах нормативных значений — 32,9-53,5 пг/мл.

При индивидуальном рассмотрении полученных данных по содержанию ИЛ-1 β в сыворотке крови у больных было выявлено, что его концентрации, превышающие верхнюю границу нормативных значений показателя, тестируются у 31 ребенка, что составляет 21,1 % от всех обследованных детей этой группы. У 116 детей (78,1 %) концентрации цитокина находились в границах нормативных значений.

«Средняя» концентраций ИЛ-1 β в моче у детей составила 16 $\pm$ 2,9 пг/мл, что превышало значение «средней» изучаемого показателя в группе контроля (11,2 $\pm$ 2,5 пг/мл), но при этом не имело достоверных отличий. Полученное значение «средней» изучаемого показателя находилось в пределах нормативных значений 5,1-17,3 пг/мл.

Сведения об авторах:

БЕЛОУСОВА Тамара Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии и неонатологии, ГОУ ВПО «НГМУ Росздрава», г. Новосибирск, Россия.

ПЕКАРЕВА Наталья Аркадьевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии и неонатологии, ГОУ ВПО «НГМУ Росздрава», г. Новосибирск, Россия.

ТРУНОВ Александр Николаевич, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией иммунологии, УРАМН «Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН», г. Новосибирск, Россия.

При индивидуальном рассмотрении полученных данных по содержанию ИЛ-1 β в моче у больных было выявлено, что его концентрации, превышающие верхнюю границу нормативных значений показателя, тестируются у 28 детей этой группы, что составляет 19 % от всех обследованных. Концентрации цитокина, находящиеся в границах нормативных значений, выявлены у 119 детей (81 %).

«Средняя» концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови больных составила $61,4 \pm 5,6$ пг/мл, что достоверно превышало «среднюю» данного показателя у детей из группы контроля ($p < 0,01$). Полученное значение «средней» ИЛ-6 также превышало верхнюю границу его нормативных показателей — 38,4 пг/мл.

При индивидуальном рассмотрении полученных данных по содержанию ИЛ-6 в сыворотке крови при клинко-лабораторной ремиссии хронического вторичного пиелонефрита было выявлено, что его концентрации, превышающие верхнюю границу нормативных значений показателя, тестируются у 129 больных (87,8 %). Концентрации цитокина, находящиеся в границах нормативных значений, были выявлены у 18 детей (12,3 %).

«Средняя» концентраций ИЛ-6 в моче у больных составила $2,5 \pm 0,21$ пг/мл. Полученное значение находилось в рамках ошибки метода и чувствительности тест-системы.

Вместе с тем, «средняя» концентраций ИЛ-8 в сыворотке крови у детей данной группы составила $19,3 \pm 3,3$ пг/мл, что не имело достоверных различий с показателями детей группы контроля. Полученное значение «средней» изучаемого показателя находилось в границах его нормативных значений — 9,5-25,1 пг/мл.

При индивидуальном рассмотрении данных по содержанию ИЛ-8 в сыворотке крови у больных данной группы выявлено, что его концентрации, находящиеся в границах нормы, тестируются у 147 детей (100 %).

«Средняя» концентраций ИЛ-8 в моче составила $10,1 \pm 1,6$ пг/мл, что достоверно превышает значение «средней» данного цитокина в моче у детей группы контроля ($p < 0,01$).

При индивидуальном рассмотрении полученных данных по содержанию ИЛ-8 в моче было выявлено, что значения, превышающие чувствительность метода, выявлены у 98 больных (66,6 %).

Таким образом, при клинко-лабораторной ремиссии патологического процесса у детей отмечается достоверное нарастание концентраций ИЛ-8, являющегося маркером развития воспалительного процесса на местном уровне, только в моче. Выявленные изменения его концентраций свидетельствуют, что ремиссия заболевания, несмотря на отсутствие его клинко-лабораторных проявлений, сопровождается активностью воспалительного процесса на местном уровне.

Следующим этапом исследования было определение в сыворотке крови и моче у данной группы больных содержания индукторов гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, в частности, интерлейкина-4 и интерферона-гамма.

«Средняя» концентраций ИЛ-4 в сыворотке крови больных составила $79,1 \pm 8,9$ пг/мл. Полученное значение «средней» изучаемого показателя было выше и достоверно отличалось от «средней» значений аналогичного показателя в сыворотке крови детей группы контроля ($p < 0,05$). Выведенная «средняя» показателей ИЛ-4 также превышала верхнюю границу нормативных значений — 44,7 пг/мл.

При индивидуальном рассмотрении полученных данных по содержанию ИЛ-4 в сыворотке крови было выявлено, что его концентрации, превышающие верхнюю границу нормативных значений, тестируются у 121 больного (82,3 %) этой группы. Концентрации ИЛ-4, находящиеся в границах нормативных значений, были выявлены у 26 детей (17,7 %).

«Средняя» концентраций ИЛ-4 в моче составила $20,8 \pm 2,1$ пг/мл, что достоверно превышало значение «средней» в группе контроля ($p < 0,01$). Полученное значение «средней» изучаемого показателя также превышало верхнюю границу его нормативных показателей — 16,6 пг/мл.

При индивидуальном рассмотрении полученных данных по содержанию ИЛ-4 в моче у больных выявлено, что показатели, превышающие верхнюю границу нормы, выявлялись у 87 детей (59,2 %).

Таким образом, несмотря на отсутствие клинических проявлений заболевания, в стадию клинко-лабораторной ремиссии ХВП определяется двукратное повышение концентраций ИЛ-4, индуктора Т-хелпер-2 иммунного ответа. Указанное свидетельствует о том, что даже при клинко-лабораторной ремиссии ХВП в организме существует постоянная антигенная нагрузка из очага хронического воспаления в почке, что проявляется повышением концентраций цитокина, являющегося активатором гуморального звена иммунной системы.

При аналогичном исследовании, проведенном с целью определения концентрации ИНФ- γ в сыворотке крови больных, получены следующие данные. «Средняя» концентраций ИНФ- γ составила $23,3 \pm 3,4$ пг/мл. Полученное значение «средней» изучаемого показателя было ниже, чем в группе контроля, но достоверности различий не выявлено.

«Средняя» содержания ИНФ- γ в моче составила $4,9 \pm 0,24$ пг/мл (в норме — $4,5 \pm 0,5$ пг/мл). Оба полученных значения находились в рамках ошибки метода и чувствительности тест-системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что, несмотря на отсутствие выраженных клинических проявлений хронического воспалительного процесса и изменений в общеклинических анализах, у обследованных детей тестируется «скрытая» активность очага хронического воспаления, проявляющаяся повышением концентрации ИЛ-6, цитокина, участвующего в развитии воспалительных реакций и играющего значимую роль в процессах хронизации, а также активацией гуморального звена иммунной системы (высокие концентрации

ИЛ-4). При исследовании мочи было выявлено повышение концентраций провоспалительного цитокина ИЛ-8 и индуктора гуморального иммунного ответа ИЛ-4.

Полученные данные позволяют сделать заключение о существовании в организме больных ХВП постоянной антигенной стимуляции, которая при срыве адаптационных механизмов может привести к развитию иммунной недостаточности и является базой для возникновения периодических обострений патологического процесса. Определяемая активация

иммунной системы не приводит к санации организма, что связано, вероятно, с низкоиммуногенными свойствами возбудителя и его способностью «ускользнуть» из-под контроля иммунной системы, о чем свидетельствуют нормативные уровни ИФНγ.

Полученные в исследовании данные позволяют рекомендовать неинвазивное исследование мочи для оценки динамики воспалительного процесса и контроля эффективности проводимых лечебных мероприятий у детей с хроническим вторичным пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бухарин, О.В. Персистенция патогенных бактерий /Бухарин О.В. – М., 1999. – 367 с.
2. Трунов, А.Н. Принципы патогенетически обоснованной диагностики при иммуномоделирующей терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний /Трунов А.Н., Ефремов А.В., Трунова Л.А. //Аллергология и иммунология. – 2002. – № 1. – С. 117-122.
3. Хаитов, Р.М. Современные представления о защите организма от инфекций /Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. //Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.
4. Козлов, В.А. Научные аспекты современной цитокиноterapiи при бактериальной инфекции: реальность и перспективы /Козлов В.А. //Рос. мед. вести. – 1999. – № 1. – С. 52-54.
5. Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: potential therapeutic impact /Kassir K., Vargas-Shiraishi O., Zaldivar F., Berman M. //Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001. – N 6. – P. 1060-1063.
6. Webb, N.J. Cytokines and cell adhesion molecules in the inflammatory response during acute pyelonephritis /Webb N.J., Brenchley P.E. //Nephron. Exp. Nephrol. – 2004. – V. 96, N 1. – P. 1-6.
7. Цитокины в патогенезе рефлюкс-нефропатии у детей /Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. и др. //Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 207-211.



СПЕЦИАЛИСТЫ СОВЕТУЮТ ДАРИТЬ ДЕТЯМ РАЗВИВАЮЩИЕ ИГРУШКИ

Возможности психического и физического развития ребёнка должны быть важными факторами при покупке рождественских и новогодних подарков, подчеркивают эксперты Университета наук в Филадельфии (США).

Большинство родителей, как правило, выбирают новые и современные игрушки, однако если игрушка является статической и не способствует творчеству, фантазии и поведенческим изменениям, то она с большой вероятностью не принесёт пользы ребёнку и быстро ему надоест, говорят специалисты. По словам исследователей, в магазине надо искать такой подарок, который удовлетворял бы конкретные потребности и интересы детей и обладал функциями, поощряющими здоровое умственное и физическое формирование. При этом игрушка должна быть либо на уровне способностей ребёнка, либо немного выше их, чтобы появилось стремление к прогрессу. Традиционный велосипед и другое спортивное оборудование с элементами игры также поможет детям проявлять физическую активность и развивать пространственные отношения. Обычные конструкторы тоже способны прививать детям различные навыки, включая чувство творчества и моторные функции мозга. Кроме того, психологи рекомендуют мамам и папам представить в качестве "подарка" своё личное время: будь то день, проведённый всей семьёй на катке, или поездка в зоопарк, позитивные воспоминания благотворно влияют на детскую психику и укрепляют доверительные отношения между родителями и ребёнком.

Источник: Ami-tass.ru