

Структура нарушений формирования пола у детей (по данным Саратовского регистра патологии пола), n = 58

Вариант нарушения формирования пола	кариотип	Кол-во
Секс-хромосомное нарушение формирования пола		7
	o 46, XYqh+	2
Смешанная дисгенезия гонад	o 48, XУУУ\ 45, X\ 46, XУ (60% / 25% / 25%)	1
	o 45, X [10] / 47, XXY [6] / 46, XX [2] / 46, XY [12]	1
Овотестикулярное нарушение формирования пола;		2
	o 46, XY / 45, X	1
	o 47, XX+mar / 46, XX (11% / 89%)	
46, XX Нарушения формирования пола		17
46, XX тестикулярное нарушение формирование пола (XX-men)	46, XX	1
Врожденная дисфункция коры надпочечников	46, XX	16
46, XY Нарушения формирования пола	46, XY	34;
Смешанная дисгенезия гонад		7
Полная дисгенезия гонад		2
Дефекты биосинтеза, метаболизма и периферического действия андрогенов		23
- Синдром полной тестикулярной феминизации		2

боре мужского пола, потенциал для фертильности, желание родителей и социальная ситуация семьи. Так, в случае смешанной дисгенезии гонад при наличии мошоночного яичка и положительной пробе с хорионическим гонадотропином предпочтение отдавалось выбору мужского паспортного пола. При патологии биосинтеза и метаболизма андрогенов решающее значение имела чувствительность периферических тканей, развитие фаллоса и возможность хирургической коррекции наружных половых органов. Наиболее значимым критерием выбора пола при овотестикулярном НФП явилось наличие зрелой функциональной овариальной ткани в составе овотестиса, определяющей возможность спонтанного пубертата и потенциал для фертильности.

Заключение:

1. По данным Саратовского регистра патологии пола, частота пациентов с нарушением формирования пола составляет 6 на 100 больных детского эндокринологического стационара. В структуре нарушений формирования пола пациенты с аномалией количества и структуры половых хромосом составляют 21,4%; пациенты с дисгенезией гонад – 26,2%; с овотестикулярным нарушением формирования пола – 2,3%, с 46, XX тестикулярным нарушением формирования пола – 2,3%, с синдромом полной тестикулярной феминизации – 4,7 %

2. Всем детям с двойственным строением наружных половых органов, двусторонним крипторхизмом и/или проксимальными формами гипоспадии необходимо проведение кариотипирования и ультразвукового сканирования сразу после рождения с целью установления генетического и гонадного пола ребенка.

3. Новорожденные с аномальным строением наружных половых органов должны быть обследованы в специализированных центрах при участии многопрофильной команды. Следует избегать определения гражданского пола до окончательной экспертной оценки новорожденного.

Библиографический список:

1. David, M. Sex Determination and Differentiation / M. David, P. Donahoe // N. England Journal. – 2004. – V.350. – S.4. – P. 367-378.
2. Clinical and biological assessments of the undervirilized male / M. Nicolino, N. Bendelac, N. Jay et al. // BJU International. – 2004. – V. 93. – P. 20-25.
3. Курило, Л.Ф. Частота и структура хромосомных аберраций у пациентов с репродуктивной недостаточностью / Л.Ф. Курило // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6. – № 10. – С. 41-45.
4. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders / P. Lee, C. Houk, S. Ahmed, I. Hughes // J. PEDIATRICS. – 2006. – Vol. 118. – N. 2. – P. e488-e500.

УДК616.617+616.62]-002-007-089.163/.168.1-053.2(045)

Оригинальная статья

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА

П.В. Глыбочко – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ректор, член-корр. РАМН, профессор, доктор медицинских наук; **А.А. Свистунов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, проректор по общим вопросам, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, зав. отделом клинической фармакологии и патофизиологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук; **О.Л. Морозова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры патофизиологии, старший научный сотрудник отдела клинической фармакологии и патофизиологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук; **Д.А. Морозов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, зав. кафедрой хирургии детского возраста, директор НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук; **Б.В. Долгов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры хирургии детского возраста, зав. отделением детской уроандрологии клиники детской хирургии, кандидат медицинских наук; **Ф.К. Напольников** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры хирургии детского, кандидат медицинских наук.

COMPARATIVE ANALYSIS OF PERIOPERATIVE PERIOD IN CHILDREN WITH DIFFERENT CORRECTIONS OF VESICoureTERAL REFLUX

P.V. Glybochko – Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, RAMS Corresponding Member, Head of Department of Urology and Nephrology, Professor, Doctor of Medical Science; **A.A. Svistunov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Pro-rector on Common Matters, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Head of Department of Clinical Pharmacology and Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **O.L. Morozova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Department of Clinical Pharmacology and Pathological Physiology, Chief Research Assistant, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **D.A. Morozov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Children Surgery, Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Professor, Doctor of Medical Science; **B.V. Dolgov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Children Surgery, Clinic of Children Surgery, Head of Department of Children Urology, Assistant, Candidate of Medical Science; **F.K. Napolnikov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Children Surgery, Assistant, Candidate of Medical Science. E-mail: morozova_ol@list.ru

Дата поступления — 15.02.10 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, О.Л. Морозова и соавт. Сравнительный анализ течения периоперационного периода у детей с различными вариантами коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 1, с. 182–188.

У 52 пациентов с различными вариантами коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса проведен сравнительный анализ течения периоперационного периода на основании изменений содержания острофазных белков, цитокинового профиля, уровня молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови и моче. Если коррекция обструктивного синдрома проводится в латентную фазу течения хронического обструктивного пиелонефрита, то предпочтительнее эндоскопические вмешательства, так как они не приводят к выраженному обострению воспалительного процесса в мочевыводящих путях.

Ключевые слова: острофазные белки, цитокины, молекулы межклеточной адгезии, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети.

P.V. Glybochko, A.A. Svistunov, O.L. Morozova et al. Comparative analysis of perioperative period in children with different corrections of vesicoureteral reflux. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2010, vol. 6, № 1, p. 182–188.

The article presents the analysis of perioperative period of 52 children with different variants of correction of vesicoureteral reflux. It was based on acute-phase proteins amount, cytokines level and adhesion molecules content in blood and urine. The study revealed that if the correction is performed during the latent phase of chronic obstructive pyelonephritis the preference should be given to the endoscopic operations as they do not lead to acute inflammatory process in the urinary tract.

Key words: acute-phase proteins, cytokines, adhesion molecules, vesicoureteral reflux, children.

Введение. Изучение пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей имеет вековую историю [1]. Для данной патологии характерны: высокий процент встречаемости (до 1% детского населения России), сложность патогенеза, сочетание с хронической рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей и развитие рефлюкс-нефропатии у 15-30% пациентов [2]. До настоящего времени остается неудовлетворенность получаемыми результатами лечения детей с ПМР, а рекомендации по выбору метода коррекции патологии противоречивы [3].

Развитие туболоинтерстициального фиброза является закономерным исходом хронического воспалительного процесса в мочевыделительной системе, возникающего на фоне нарушения уродинамики функционального или органического генеза, ремоделирования почечного кровотока, присоединения ишемического и инфекционного повреждающих факторов [6, 9]. Парциальная или тотальная обструкция мочеточника приводит с одной стороны к повышению внутрикапсулярного давления и снижению эффективного фильтрационного давления в клубочках почек, с другой стороны к редукции и перераспределению почечного кровотока. В условиях ишемии почечной паренхимы активируется ренин-ангиотензиновая система с последующим формированием вазоренальной гипертензии, а также происходит альтерация различных структурных элементов нефрона. Вслед за первичной альтерацией следует выброс гуморальных и клеточных медиаторов воспаления, в том числе и ци-

токинов, молекул межклеточной адгезии, факторов роста и неоваскуляризации [6, 7]. Длительность и выраженность стадии альтерации предопределяет вектор развития воспалительного процесса в почечной паренхиме [8]. Однако до настоящего времени недостаточно изучена степень участия биологических маркеров в развитии и прогрессировании поражения почек при ПМР у детей. Несмотря на важность периоперационного течения воспалительного процесса в мочевыводящих путях, зачастую определяющего успех сложнейших реконструктивно-пластических операций, отсутствуют данные о влиянии оперативного стресса на течение патологии, о мониторинге активности периоперационного пиелонефрита при различных методах коррекции ПМР у детей.

Цель исследования – провести сравнительную оценку течения периоперационного периода у детей с различными вариантами коррекции ПМР на основе мониторинга биологических маркеров воспаления в сыворотке крови и моче.

Методы. Проведен сравнительный анализ течения периоперационного периода у 52 детей с ПМР, находившихся на стационарном лечении в клинике хирургии детского возраста ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, на основании изменений уровня острофазных белков (С-реактивного белка (СРБ) и церулоплазмينا) в крови, содержания провоспалительных (ИЛ1 β , 6,8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ 4,10) цитокинов, молекул межклеточной адгезии (селектинов – sE) в сыворотке крови и моче в динамике заболевания.

Двусторонний ПМР диагностирован у 13 пациентов (25%). Эндоскопическая коррекция путем эндоимплантации биостабильного препарата ДАМ+ выполнена у 34 больных с ПМР (65,4%) и биодеградируемого препарата коллаген – у 18 (34,6%)

Ответственный автор – Морозова Ольга Леонидовна, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Саратовский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии.
Тел.: +7 905 388 84 65
E-mail: morozova_ol@list.ru

больных с ПМР. В зависимости от метода коррекции ПМР большие разделены на две группы. Первую группу составили 24 пациента с открытыми антирефлюксными операциями по методикам Cohen (6), Politano-Leatbetter (9) и Lich-Gregoir (9). Реимплантация мочеточников проводилась при ПМР 4-5 степени, а также при рецидивах ПМР после эндоскопической коррекции. Во вторую группу вошли 28 детей с эндоскопической коррекцией рефлюкса по методике subureteral transureteral injection (STING) – 11, hydrodistention implantation technique (HIT) – 10, implantation periureteral transpositional (IPT) – 7. Коррекция ПМР по методике STING выполнялась при ПМР 2-3 степени преимущественно у детей до 2 лет, HIT и IPT методики использовались при ПМР 3-4 степени. Группу контроля составили 20 детей с малой хирургической патологией (пупочной или паховой грыжей) в предоперационном периоде стратифицированных по возрасту и полу.

Исследование цитокинов, молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови и моче производилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск) (ИЛ-1 β , 6, 8, ФНО- α , 4), молекул межклеточной адгезии (селектинов – sE) и ИЛ 10 с применением наборов «Bender Medsystems» (Австрия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США). Определение СРБ в сыворотке крови проведено посредством фотометрического измерения реакции антиген-антитело между антителами к человеческому СРБ и СРБ, находящемуся в образце, с использованием наборов фирмы DiaSys Diagnostics Systems GmbH. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови проведено посредством фотометрического измерения реакции антиген-антитело между антителами к человеческому церулоплазмину и церулоплазмину, находящемуся в образце, с использованием наборов фирмы Sentinel Diagnostics.

Забор крови и мочи для анализа проводился при поступлении, с целью оценки исходного уровня активности воспалительного процесса, а также на 3-5 день после оперативного вмешательства. Образцы крови и мочи центрифугировались при 5000 об. мин., в течение 15 минут. Полученная сыворотка крови или надосадочная жидкость хранились при – 20°C до проведения анализа.

В наборах тест-систем «Bender Medsystems» (Австрия) и «Вектор – Бест» (Россия, Новосибирск) использован «сэндвич» – вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта используются два моноклональных антитела с различной эпиглобальной специфичностью к соответствующему цитокину. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с соответствующим конъюгатом. На первой стадии анализа цитокин, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа, иммобилизованный цитокин взаимодействует с конъюгатом вторых антител. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству цитокина в исследуемом образце. Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация цитокина, селектина и т.д. в

определяемых образцах. Количество выражается в пг/мл; нг/мл.

Статистический анализ результатов обследования и лечения пациентов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows корпорации StatSoft-Russia (1999) [4].

Анализируемые признаки были разделены на количественные (непрерывные и дискретные). Для порядковых признаков вычисляли параметры распределения – медиану, моду, квартили. Признаки бинарного типа представляли в виде относительной частоты и ее доверительного интервала. При анализе количественных данных определяли вид их распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка при исходно неизвестных среднем значении и среднем квадратическом отклонении признака [4]. По результатам анализа принимали нулевую (распределение исследуемого признака в генеральной совокупности соответствует закону нормального распределения) или альтернативную (распределение исследуемого признака в генеральной совокупности не соответствует закону нормального распределения) гипотезы распределения признака. Для сравнения выборок по количественным признакам использовали критерии знаков и Вилкоксона для парных сравнений, ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису и метод Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости (p) был принят за 0,05.

Результаты. В 1 группе больных с открытыми антирефлюксными операциями ($n=24$) увеличение уровня СРБ наблюдалось до операции по сравнению с показателями контрольной группы, а уровень церулоплазмينا достоверно снижался к 3-5 дню после операции (табл. 1). В сыворотке крови пациентов этой группы наблюдалось возрастание уровня ИЛ-6, 8 как в пред-, так и послеоперационном периоде по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как повышение содержания ИЛ-1 β регистрировалось только на 3-5 сутки после операции, увеличение уровня ФНО- α отмечалось до оперативного лечения ПМР. Одновременно на фоне изменения провоспалительных цитокинов было выявлено повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, 10 в сыворотке крови только в послеоперационном периоде.

В моче отмечено повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-6, 8 на протяжении всего периода наблюдения, нарастание уровня ИЛ-1 β на 3-5 сутки после операции (табл. 1). Со стороны противовоспалительных цитокинов зарегистрировано умеренное увеличение концентрации ИЛ-4 на 3-5 сутки после оперативного вмешательства.

Исследование уровня эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул показало достоверное снижение содержания sE-селектина в сыворотке крови в послеоперационном периоде. Значимых колебаний в моче выявлено не было (табл. 1).

Во 2 группе больных с эндоскопической коррекцией ПМР ($n=28$) в сыворотке крови наблюдалось увеличение уровня СРБ до операции по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 2), на 3-5 сутки послеоперационного периода этот показатель не отличался от контрольной группы. Содержание церулоплазмينا достоверно не изменялось в предоперационном периоде, тогда как к 3-5 суткам отмечалось снижение этого показателя.

Следует отметить, что в сыворотке крови пациентов 2 группы регистрировалось снижение уровня ИЛ-1 β до операции при одновременном возраста-

Таблица 1

Динамика исследуемых показателей у больных с открытой коррекцией ПМП

Показатель	Группа контроля (n=20)		1 группа больных с открытой коррекцией ПМП (n=24)						
			до операции			3 - 5 сутки после операции			
	М	SD	М	SD	p-level	М	SD	p-level	p*-level
Кровь									
СРБ, мг/л	2,95	1,87	5,85	8,98	0,004	4,00	1,16	0,15	0,004
Церулоплазмин, г/л	0,50	0,16	0,45	0,15	0,37	0,20	0,15	0,0007	0,0003
ИЛ 1β, пг/мл	3,58	3,07	6,91	3,33	0,07	6,25	3,99	0,04	0,75
ИЛ 6, пг/мл	1,65	2,17	3,45	14,48	0,02	2,85	14,43	0,01	0,84
ИЛ 8, пг/мл	10,75	14,40	24,50	29,90	0,02	26,75	28,39	0,01	0,46
ФНОα, пг/мл	2,89	3,12	3,16	1,25	0,04	1,53	3,31	0,116	0,47
ИЛ 4, пг/мл	1,81	0,81	1,93	2,57	0,26	2,70	3,58	0,008	0,12
ИЛ 10, пг/мл	3,64	2,72	7,29	8,92	0,26	8,14	7,92	0,008	0,41
sE-селектин, нг/мл	82,25	24,33	89,50	43,77	0,26	76,75	57,49	0,55	0,42
Моча									
ИЛ 1β, пг/мл	3,74	4,46	6,34	19,50	0,91	8,95	20,10	0,040	0,002
ИЛ 6, пг/мл	2,37	1,95	6,14	130,88	0,02	10,55	142,71	0,001	0,014
ИЛ 8, пг/мл	6,05	3,64	26,70	161,26	0,001	153,80	222,88	0,0001	0,001
ФНОα, пг/мл	2,33	1,90	3,28	3,70	0,17	3,78	1,69	0,191	0,21
ИЛ 4, пг/мл	1,63	1,99	2,70	3,01	0,26	3,99	3,91	0,022	0,037
ИЛ 10, пг/мл	2,45	5,32	5,30	10,21	0,33	7,65	15,44	0,061	0,0007
sE-селектин, нг/мл	4,79	3,55	5,85	13,51	0,39	6,78	16,75	0,204	0,41

Примечание: М – медиана; SD – среднее квадратичное стандартное отклонение, указывающее на разброс данных по интервалу значения признака относительно медианы; p-level – уровень достоверности (критерий Вилкоксона) различий по отношению к показателям контрольной группы; p* – level- уровень достоверности различий по отношению к показателям до операции.

Таблица 2

Динамика показателей исследуемых показателей у больных с эндоскопической коррекцией ПМП

Показатель	Группа контроля (n=20)		2 группа больных с эндоскопической коррекцией ПМП (n=28)						
			до операции			3 - 5 сутки после операции			
	М	SD	М	SD	p-level	М	SD	p-level	p*-level
Кровь									
СРБ, мг/л	2,95	1,87	3,25	3,07	0,05	2,35	1,41	0,432	0,004
Церулоплазмин, г/л	0,50	0,16	0,42	0,13	0,11	0,41	0,14	0,04	0,17
ИЛ 1β, пг/мл	3,58	3,07	1,64	2,35	0,001	1,93	2,10	0,007	0,22
ИЛ 6, пг/мл	1,65	2,17	4,34	13,21	0,02	2,54	12,45	0,145	0,47
ИЛ 8, пг/мл	10,75	14,40	50,35	47,89	0,0001	44,80	40,06	0,0001	0,51
ФНОα, пг/мл	2,89	3,12	3,12	4,22	0,19	3,17	5,39	0,204	0,26
ИЛ 4, пг/мл	1,81	0,81	1,76	2,07	0,07	2,00	18,67	0,390	0,12
ИЛ 10, пг/мл	3,64	2,72	8,55	22,88	0,006	6,16	20,66	0,098	0,32
sE-селектин, нг/мл	82,25	24,33	112,95	55,54	0,25	110,48	55,08	0,455	0,67
Моча									
ИЛ 1β, пг/мл	3,74	4,46	2,48	10,76	0,82	2,87	7,58	0,502	0,95
ИЛ 6, пг/мл	2,37	1,95	2,40	5,59	0,65	15,76	36,74	0,0001	0,66
ИЛ 8, пг/мл	6,05	3,64	24,25	49,09	0,0003	78,60	93,86	0,0001	0,0001
ФНОα, пг/мл	2,33	1,90	5,97	9,67	0,01	4,67	17,75	0,002	0,50
ИЛ 4, пг/мл	1,63	1,99	1,89	3,76	0,22	1,74	4,48	0,089	0,47
ИЛ 10, пг/мл	2,45	5,32	5,84	4,79	0,63	3,66	2,67	0,794	0,006
sE-селектин, нг/мл	4,79	3,55	4,67	2,97	1,01	4,85	2,94	0,765	0,98

Примечание: М – медиана; SD – среднее квадратичное стандартное отклонение, указывающее на разброс данных по интервалу значения признака относительно медианы; p-level – уровень достоверности (критерий Вилкоксона) различий по отношению к показателям контрольной группы; p* – level- уровень достоверности различий по отношению к показателям до операции.

нии провоспалительных уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 (табл. 2). Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови оставалось повышенным и в послеоперационном периоде. Другие провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , 6) после операции достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Достоверных изменений уровней ФНО- α в сыворотке крови не регистрировалось на протяжении всего периода исследования. Кроме того, на фоне изменения провоспалительных цитокинов было выявлено повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови в предоперационном периоде. На 3-5 сутки после операции его содержание возвращалось к исходному уровню.

В моче отмечено повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2). Уровень ИЛ-6 в моче повышался в послеоперационном периоде. А содержание противовоспалительного ИЛ-10 снижалось на 3-5 сутки после операции по сравнению с показателями в предоперационном периоде. Достоверных изменений уровней ИЛ-1 β и ИЛ-4 не регистрировалось на протяжении всего периода исследования.

Исследование уровня эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул не показало достоверного изменения содержания sE-селектина ни в сыворотке крови, ни в моче на протяжении всего периода исследования (табл. 2).

При проведении межгруппового сравнительного анализа было отмечено, что исходный уровень исследуемых показателей у больных с ПМР и хроническим пиелонефритом в фазу ремиссии практически не отличался, за исключением повышения уровня в сыворотке крови СРБ, ИЛ-1 β у пациентов 1 группы, увеличения содержания ИЛ-8 у больных 2 группы (табл. 3). Показатели цитокинового профиля мочи не имели достоверных различий, однако, у больных 1 группы зарегистрирован незначительно более высокий уровень sE-селектина (табл. 3).

Детальный анализ состояния исследуемых показателей на 3-5 сутки после операции показал, что в 1 группе с открытыми антирефлюксными операциями в сыворотке крови отмечались: более высокий уровень СРБ и низкое содержание церулоплазмينا, более выраженное повышение концентрации ИЛ-1 β по сравнению с показателями пациентов 2 группы, которым проводилась эндоскопическая коррекция ПМР (табл. 4). В моче различия исследуемых показателей были более значительными. Так у больных 1 группы зарегистрированы более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , 8, ФНО- α , выявлено увеличение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и sE-селектина (табл. 4).

Обсуждение. Следует отметить, что клинически пациенты с ПМР в обеих группах находились в стадии ремиссии хронического обструктивного пиелонефрита, выраженных реактивных изменений со стороны периферической крови в виде лейкоцитоза, увеличения индекса ядерного сдвига, ускорения скорости оседания эритроцитов не отмечалось. Общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко не отражали обострения воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Однако детальный анализ результатов исследования показал, что наиболее выраженными у пациентов 1 группы с открытыми антирефлюксными операциями ($n=24$) были следующие изменения: умеренное возрастание СРБ с одновременным снижением церулоплазмينا; повышение

уровня ИЛ-6, 8 в сыворотке крови и моче на протяжении всего периода наблюдения; дисбаланс цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных фракций до оперативного вмешательства; снижение концентрации sE-селектина в сыворотке крови в послеоперационном периоде.

Снижение уровня церулоплазмينا, по всей видимости, связано с усиленным потреблением антиоксидантов в послеоперационном периоде, предшественником ферментного звена которых является церулоплазмин.

Для пациентов 2 группы с эндоскопической коррекцией ПМР ($n=28$) были характерны следующие изменения: умеренное возрастание СРБ до операции, снижение концентрации церулоплазмينا к 3-5 суткам после операции; повышение содержания провоспалительных ИЛ-6,8 в сыворотке крови с одновременным однонаправленным изменением противовоспалительного ИЛ-10; значительное увеличение содержания ИЛ-8 в моче на протяжении всего периода наблюдения на фоне снижения уровня противовоспалительного ИЛ-10 на 3-5 сутки после операции.

Разнонаправленные изменения ИЛ-1 β и ИЛ-6 находят объяснение в том, что ИЛ-1 β и ИЛ-6 находятся во взаимоконтролируемых отношениях, и при повышении одного (ИЛ-6) возможно подавление синтеза другого (ИЛ-1 β) [6].

Во всех исследуемых группах отмечены значимые изменения ИЛ-8 как в сыворотке крови, так и в моче, что свидетельствует о важной роли данного цитокина в механизмах инициации воспалительной реакции.

Полученные результаты позволяют предположить, что возрастание в сыворотке крови провоспалительных ИЛ-6,8 влечет за собой усиление синтеза острофазных белков (СРБ). С другой стороны отсутствует дисбаланс в системе про- и противовоспалительных отношений, что делает процесс взаимоконтролируемым. В моче наблюдаются высокие концентрации ИЛ-8, что подтверждает его высокую диагностическую значимость для оценки степени выраженности воспалительного процесса в мочевыводящих путях.

На основании полученных результатов сравнительного анализа следует заключить, что при практически одинаковом исходном уровне маркеров воспалительного процесса в сыворотке крови и моче в обеих группах наблюдения, на 3-5 сутки после проведения лечения ПМР в 1 группе больных с открытыми антирефлюксными наблюдалась выраженная активация воспалительного процесса в мочевыводящих путях.

Заключение. Сравнительный анализ течения периоперационного периода у больных с различными вариантами коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса по изменению содержания острофазных белков, цитокинового профиля, уровня молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови и моче показал:

1. Даже при отсутствии изменений стандартных клинико-лабораторных показателей, свидетельствующих о воспалительном процессе в мочевыводящих путях, отмечаются сдвиги чувствительных маркеров воспаления (острофазных белков, про- и противовоспалительных цитокинов, молекул межклеточной адгезии), подтверждающие хроническое течение обструктивного пиелонефрита у больных с ПМР;

2. Наибольшие изменения цитокинового профиля выявлены в моче, что позволяет оценить тяжесть течения хронического обструктивного пиелонефрита у больных с ПМР;

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей острофазных белков, цитокинов и молекул межклеточной адгезии у больных с различными видами коррекции ПМР до лечения

Показатель	1 группа больных с открытой коррекцией ПМР до операции (n=24)		2 группа больных с эндоскопической коррекцией ПМР до операции (n=28)		
	М	SD	М	SD	p-level
Кровь					
СРБ, мг/л	5,85	8,98	3,25	3,07	0,01
Церулоплазмин, г/л	0,45	0,15	0,42	0,13	0,96
ИЛ 1 β , пг/мл	6,91	3,33	1,64	2,35	0,0001
ИЛ 6, пг/мл	3,45	14,48	4,34	13,21	0,63
ИЛ 8, пг/мл	24,50	29,90	50,35	47,89	0,01
ФНО α , пг/мл	3,16	1,25	3,12	4,22	0,27
ИЛ 4, пг/мл	1,93	2,57	1,76	2,07	0,82
ИЛ 10, пг/мл	7,29	8,92	8,55	22,88	0,21
sE-селектин, нг/мл	89,50	43,77	112,95	55,54	0,61
Моча					
ИЛ 1 β , пг/мл	6,34	19,50	2,48	10,76	0,55
ИЛ 6, пг/мл	6,14	130,88	2,40	5,59	0,09
ИЛ 8, пг/мл	26,70	161,26	24,25	49,09	0,81
ФНО α , пг/мл	3,28	3,70	5,97	9,67	0,18
ИЛ 4, пг/мл	2,70	3,01	1,89	3,76	0,63
ИЛ 10, пг/мл	5,30	10,21	5,84	4,79	0,21
sE-селектин, нг/мл	5,85	13,51	4,67	2,97	0,05

Примечание: М – медиана; SD – среднеквадратичное стандартное отклонение, указывающее на разброс данных по интервалу значения признака относительно медианы; p-level – уровень достоверности (критерий Вилкоксона) различий между показателями 1 и 2 групп.

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей острофазных белков, цитокинов и молекул межклеточной адгезии у больных с различными видами коррекции ПМР после лечения

Показатель	1 группа больных с открытой коррекцией ПМР 3-5 день после операции (n=24)		2 группа больных с эндоскопической коррекцией ПМР 3-5 день после операции (n=28)		
	М	SD	М	SD	p-level
Кровь					
СРБ, мг/л	4,00	1,16	2,35	1,41	0,001
Церулоплазмин, г/л	0,20	0,15	0,41	0,14	0,02
ИЛ 1 β , пг/мл	6,25	3,99	1,93	2,10	0,0005
ИЛ 6, пг/мл	2,85	14,43	2,54	12,45	0,28
ИЛ 8, пг/мл	26,75	28,39	44,80	40,06	0,11
ФНО α , пг/мл	1,53	3,31	3,17	5,39	0,69
ИЛ 4, пг/мл	2,70	3,58	2,00	18,67	0,52
ИЛ 10, пг/мл	8,14	7,92	6,16	20,66	0,78
sE-селектин, нг/мл	76,75	57,49	110,48	55,08	0,36
Моча					
ИЛ 1 β , пг/мл	8,95	20,10	2,87	7,58	0,007
ИЛ 6, пг/мл	10,55	142,71	15,76	36,74	0,61
ИЛ 8, пг/мл	153,80	222,88	78,60	93,86	0,04
ФНО α , пг/мл	3,78	1,69	4,67	17,75	0,02
ИЛ 4, пг/мл	3,99	3,91	1,74	4,48	0,21
ИЛ 10, пг/мл	7,65	15,44	3,66	2,67	0,002
sE-селектин, нг/мл	6,78	16,75	4,85	2,94	0,04

Примечание: М – медиана; SD – среднеквадратичное стандартное отклонение, указывающее на разброс данных по интервалу значения признака относительно медианы; p-level – уровень достоверности (критерий Вилкоксона) различий между показателями 1 и 2 групп.

3. Важное диагностическое значение имеет провоспалительный цитокин ИЛ-8, который коррелирует с тяжестью течения воспалительного процесса в мочевыводящих путях;

4. При эндоскопической коррекции ПМР в послеоперационном периоде не возникает выраженного обострения хронического пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде.

Полученные данные позволяют рекомендовать клиницистам мониторинг содержания различных фракций цитокинов в моче для оценки степени выраженности воспалительного процесса в мочевыводящих путях, эффективности проводимой консервативной терапии и выбора оптимальных сроков коррекции ПМР. Появление отечественных высокочувствительных и специфичных тест – систем для определения различных цитокинов позволяет этот метод широко внедрять в медицинскую практику.

Исследование выполнено в рамках Гранта Президента РФ МД – 2767.2008.7.

Библиографический список

1. Зоркин, С.Н. Множественные обструкции мочевыводящих путей у детей / Под ред. С.Н. Зоркина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 144 с.
2. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык, Т.Б. Сенцова, Д.К. Фомины, С.М. Шарков. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 176 с.
3. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection / J. Hagerty, M. Maizels, A. Kirsch et al. // J. Urol. – 2008. – Vol. 72, №1. – P. 72-78.
4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
5. Серебренникова, С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №8. – С. 5-8.
6. Хворостов, И.Н. Значение определения уровня цитокинов при обструктивных уропатиях у детей / И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, И.Е. Смирнов // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2005. – № 2(14). – С. 45-49.
7. Hellerstein, S. Urinary tract infections in children: pathophysiology, risk factors, and management / S. Hellerstein // Infect Med. – 2002. – Vol. 19. – P.554-560.
8. Histochemical analysis of renal dysplasia with ureteral atresia / T. Kawate, R. Kamura, T. Uchida et al. // Acta Hystochem. Cytochem. – 2009. – Vol. 42(3). – P. 65-71.
9. Origin of renal myofibroblasts in the model of unilateral obstruction in there / N. Picard, O. Baum, A. Vogetseder et al. // Histochem Cell Biol. – 2008. – Vol.130. – P.141-155.