

## Библиографический список

1. Маммология: нац. рук-во / под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 328 с.
2. Баранов, А. А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей: новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: рук-во для врачей / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. М., 2006. 412 с.
3. Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Эйберман А.С. Состояние здоровья девочек-подростков, учащихся учреждений начального и среднего профессионального образования // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 1. С. 141–145.
4. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология: рук-во для врачей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2006. 640 с.
5. Телунц А.В. Состояние молочных желез у девочек-подростков с нарушением менструального цикла: автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1996. 18 с.
6. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа // Гинекология. 2000. № 2 (5). С. 13–16.
7. Коколина В.Ф., Фомина М.А. Заболевания молочных желез у девочек в период созревания репродуктивной системы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. № 4 С. 17–22.

## Traslit

1. Mammologija: nac. ruk-vo / pod red. V.P. Harchenko, N.I. Rozhkovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 328 s.
2. Baranov, A. A., Kuchma V.R., Suhareva L.M. Ocenka sostojanija zdorov'ja detej. Novye podhody k profilakticheskoj i ozdorovitel'noj rabote v obrazovatel'nyh uchrezhdenijah: ruk-vo dlja vrachej / A.A. Baranov, V.R. Kuchma, L.M. Suhareva. M., 2006. 412 s.
3. Gumenjuk O.I., Chernenkov Ju.V., Jejberman A.S. Sostojanie zdorov'ja devocek-podrostkov, uchawihsjaja uchrezhdenij nachal'nogo i srednego professional'nogo obrazovanija // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011. № 1. S. 141–145.
4. Kokolina V.F. Detskaja i podrostkovaja ginekologija: ruk-vo dlja vrachej. M.: ID «Medpraktika-M», 2006. 640 s.
5. Telunc A.V. Sostojanie molochnyh zhelez u devocek-podrostkov s narusheniem menstrual'nogo cikla: avtoref. dis... d-ra med. nauk. M., 1996. 18 s.
6. Smetnik V.P. Polovye gormony i molochnaja zheleza // Ginekologija. 2000. № 2 (5). S. 13–16.
7. Kokolina V.F., Fomina M.A. Zabolevanija molochnyh zhelez u devocek v period sozrevanija reproduktivnoj sistemy // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2006. № 4 S. 17–22.

УДК 616–092:612.017.1–02:616.61–002.3–002.2] -071–053.2 (045)

Оригинальная статья

### ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ МОЧИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

**Ю. А. Меркоданова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета; **И. А. Утц** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

### URINARY CYTOKINES SPECTRUM OF DIFFERENT ETIOLOGIC AND PATHOGENIC TYPES AT CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

**Yu. A. Merkodanova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Children Diseases of Therapeutic Faculty, Assistant; **I. A. Utz** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Children Diseases of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 20.10.2011 г.

Дата принятия в печать — 08.12.2011 г.

**Меркоданова Ю. А., Утц И. А.** Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 901–904.

**Цель:** изучить клинико-диагностическое значение уровней ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8 в моче у детей, страдающих различными этиопатогенетическими вариантами хронического пиелонефрита (ХП). **Материал и методы.** Обследовано 132 ребенка (92 девочки и 40 мальчиков) в возрасте от 1 года до 17 лет с ХП, из них 18 больных первичным ХП (1-я группа) и 114 вторичным ХП (2-я группа). Контрольную группу составили 30 детей, не имеющих заболевания почек. **Результаты.** Получено увеличение уровня всех медиаторов воспаления, а особенно ИЛ-8, на фоне вторичного обструктивного ХП. Максимальное увеличение цитокинов (ЦК) мочи выявлено у пациентов в активную стадию и через 10 лет болезни. Доказана роль ИЛ-8 в процессах фиброгенеза почки. Наиболее агрессивной средой для развития хронического воспаления в почке являются mixt-, синегнойная и эшерихиозная инфекции. **Заключение.** Уровень ИЛ-1b и ИЛ-6 в моче отражает активность воспалительного процесса в почке, а ИЛ-8 — его степень. ИЛ-8 мочи можно считать маркером нефросклероза.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, цитокины, воспаление, дети.

**Merkodanova Yu. A., Utz I. A.** Urinary Cytokines Spectrum of Different Etiologic and Pathogenic Types at Children with Chronic Pyelonephritis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 4. P. 901–904.

**Objective.** We investigated the diagnostic role of urinary IL-1b, IL-6 and IL-8 in children with different etiologic and pathogenic variants of chronic pyelonephritis. **Material and methods.** 132 patients (92 girls and 40 boys) aged 1–17 with chronic pyelonephritis were examined: 18 patients with primary pyelonephritis (I group); 114 with secondary pyelonephritis (II group); 30 patients without kidney disease completed control group. **Results.** Our data showed increasing level of all mediators of inflammation, especially in acute stage of pyelonephritis and with 10-years anamnesis. We suggested the role of IL-6 in nephrosclerosis. **Conclusion.** The content of urinary IL-1b, IL-6 reflects the level of kidney inflammation, and IL-8 — the degree of inflammation. We conclude that the level of urinary IL-8 could be a new indicator for nephrosclerosis.

**Key words:** pyelonephritis, cytokines, inflammation, children.

**Введение.** Нефропатии занимают второе по частоте место среди заболеваний детского возраста после ОРВИ, а пиелонефрит — первое в их структуре. Исследованиями последних лет установлено участие ряда биологически активных соединений в развитии нефропатий у детей, в том числе ЦК, способствующих возникновению воспалительной реакции и влияющих на процессы клеточной пролиферации. Являясь ответом на бактериальное воздействие, продуцируемые клетками ЦК выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности, очевидно, любой клетки организма, модулируя процессы пролиферации, дифференцировки, специализированного функционирования, апоптоза. Считается, что именно эти соединения непосредственно участвуют в процессе фиброгенеза, определяя степень нефросклероза. Таким образом, изучение разных субпопуляций лимфоцитов, провоспалительных ЦК, являющихся основными показателями для определения состояния иммунной системы, может дать важную информацию для определения тактики ведения пациентов с ХП.

**Цель:** изучить показатели цитокинового профиля мочи у детей с различными этиопатогенетическими вариантами хронического пиелонефрита.

**Методы.** Обследовано 132 ребенка (92 девочки и 40 мальчиков) в возрасте в возрасте от 1 года до 17 лет с ХП, из них 18 больных первичным ХП (1-я группа) и 114 вторичным ХП (2-я группа). Во вторую группу вошло 46 больных с обструктивным вариантом ХП, 33 ребенка с дисметаболическим и 35 детей с обструктивно-дисметаболическим. У всех пациентов изучено количественное содержание провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1b, ИЛ-6 и ИЛ-8 мочи. Исследование у детей проводилось в различные фазы и сроки воспалительного процесса.

При микробиологическом исследовании у 46 больных ХП выявлялась *E.coli*, у 22 — *Stafilococcus*, у 18 — *Proteus*, у 13 — *Ps.aeruginosa*, у 11 — микробные ассоциации, а у 22 детей регистрировался недиагностический титр бактериурии.

Контрольную группу составили 30 детей, не имеющих заболевания почек.

Концентрацию ИЛ-1b, ИЛ-6 и ИЛ-8 в моче у детей определяли методом ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Полученные результаты обрабатывались при помощи прикладных программ Statistika 6.0. В процессе исследования анализировалось среднее значение признака (M), медиана выборки (Me), 25-й и 75-й процентиля. Статистическую значимость результатов оценивали при помощи t-критерия Стьюдента, критерием достоверности считали  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона.

**Результаты.** Самые высокие уровни ЦК мочи были зарегистрированы на фоне вторичного обструктивного ХП: ИЛ-1b повышался в 1,8 раза ( $p=0,04$ ), ИЛ-6 в 2 раза ( $p=0,03$ ), ИЛ-8 в 33 раза ( $p=0,001$ ). При обструктивно-дисметаболическом ХП ИЛ-1b увеличивался в 1,3 раза ( $p=0,03$ ), ИЛ-8 в 26 раз ( $p=0,0001$ ), а средние значения ИЛ-6 повышались недостоверно ( $p=0,3$ ). Дисметаболический вариант ХП сопровождался увеличением уровня ИЛ-8 в 6,5 раз ( $p=0,001$ ) при неизменяющихся ИЛ-1b и ИЛ-6 ( $p > 0,05$ ).

Цитокиновый профиль мочи при первичном ХП не выявил изменений ИЛ-1b и ИЛ-6 ( $p > 0,05$ ), а концентрация хемокина ИЛ-8 была выше нормы в 7,6 раза ( $p=0,002$ ).

У больных вторичным обструктивным ХП была выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией ИЛ-8 в моче и нарушением функции канальцев (по данным нефросцинтиграфии (НСГ)).

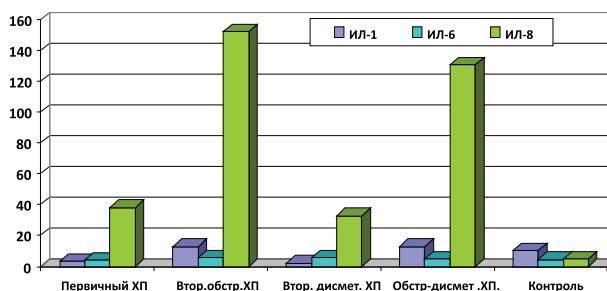


Рис. 1. Уровень интерлейкинов при различных вариантах ХП

У больных в активную фазу первичного и вторичного ХП достоверно повышались концентрации всех провоспалительных ЦК ( $p < 0,05$ ); максимально ИЛ-8 ( $p=0,0002$ ) (увеличивался в 8 раз при первичном и в 33 раза при вторичном ХП).

У всех пациентов в фазу клинико-лабораторной ремиссии нормализовались уровни ИЛ-1b ( $p=0,3$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,1$ ), концентрации ИЛ-8 у больных в 1-й группе превышали контроль ( $p=0,003$ ) в 4,5 раза, а во 2-й группе — в 7,2 раза ( $p=0,001$ ).

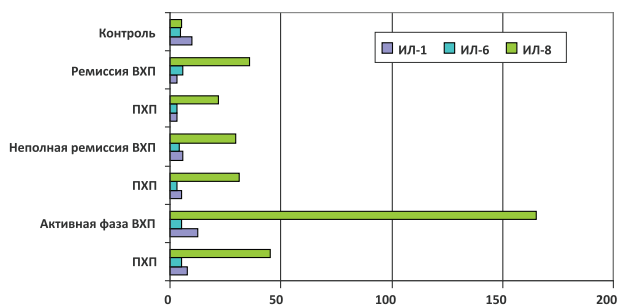


Рис. 2. Средний уровень интерлейкинов мочи у больных ХП в различные фазы воспалительного процесса

С увеличением длительности болезни при различных вариантах ХП обнаруживалось значимое повышение концентрации ИЛ-6 ( $p=0,02$ ) и, особенно, ИЛ-8 ( $p=0,0001$ ) в моче. Средние значения ИЛ-1b изменялись недостоверно у всех больных ( $p=0,2$ ). Мочевые концентрации ИЛ-6 нарастали по мере увеличения длительности болезни только при вторичном ХП ( $p=0,01$ ), не изменяясь при первичном ХП ( $p=0,3$ ). Повышенная экскреция с мочой ИЛ-8 отмечалась во все периоды ХП у всех пациентов и имела тенденцию к повышению по мере увеличения длительности болезни ( $p=0,002$ ).

У пациентов 2-й группы через 10 лет от начала заболевания уровни ИЛ-8 мочи прямо коррелировали с изменениями по данным НСГ.

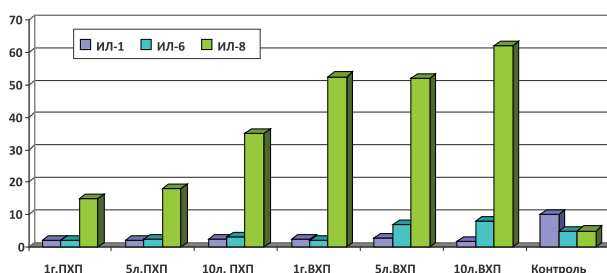


Рис. 3. Цитокины мочи у больных ХП с различной длительностью болезни

**Ответственный автор** — Меркоданова Юлия Александровна.  
Адрес: 410076, г. Саратов, ул. 4 проезд им. Чернышевского Н.Г., 3а, кв. 61.  
Тел.: 8-919-82-68-464, (8452) 22-89-61.  
E-mail: gulija07@mail.ru

В структуре возбудителей вторичного ХП выявлено 23 различных микроорганизма, а первичного ХП — только *E.coli*. Концентрации провоспалительных ЦК мочи изменялись в зависимости от этиологического фактора заболевания и достигали своего максимума у больных 2-й группы при *mixt*-инфекции. При выявлении микробных ассоциаций достоверно увеличивались все медиаторы воспаления ( $p < 0,05$ ), а ИЛ-8 в 31 раз превышал контроль ( $p = 0,0001$ ).

При обнаружении *Ps.aeruginosa* в моче ИЛ-1b изменялся недостоверно ( $p = 0,2$ ), ИЛ-6 повышался в 3 раза ( $p = 0,004$ ), ИЛ-8 в 27 раз ( $p = 0,0002$ ).

У всех больных при выявлении *E.coli* мочевые концентрации провоспалительных ИЛ-1b ( $p = 0,5$ ) и ИЛ-6 ( $p = 0,3$ ) не превышали контроль, а уровень ИЛ-8 повышался в 25 раз при вторичном ХП ( $p = 0,004$ ) и в 6,8 раза при первичном ХП ( $p = 0,01$ ).

Обнаружение стафилококков в моче больных ХП повлекло увеличение уровня ИЛ-8 в 17 раз ( $p = 0,003$ ) на фоне нормальных значений ИЛ-1b и ИЛ-6.

Концентрации провоспалительных ЦК мочи при выявлении *Proteus* изменялись следующим образом: ИЛ-6 увеличивался в 1,7 раза ( $p = 0,03$ ) и ИЛ-8 в 19 раз ( $p = 0,001$ ), а ИЛ-1b был в пределах нормы ( $p = 0,4$ ).

У пациентов с недиагностическим титром бактериурии значения ИЛ-1b и ИЛ-6 не отличались от контрольных ( $p > 0,05$ ), а значения ИЛ-8 увеличивались в 8 раз ( $p = 0,02$ ).

Пациенты со вторичным ХП с *mixt*-, синегнойной и эшерихиозной инфекцией имели максимальную зависимость концентраций ИЛ-8 от функциональных нарушений канальцев (по данным НСГ).

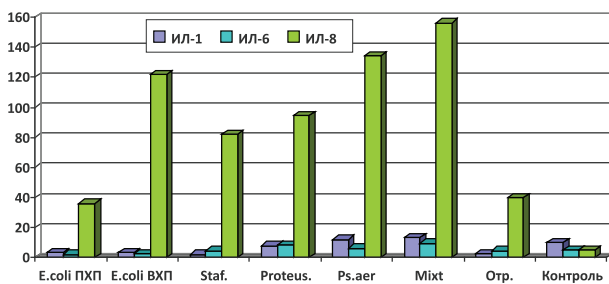


Рис. 4. Цитокины мочи у больных ХП в зависимости от этиологического фактора

**Обсуждение.** Исследование ЦК мочи больных с различными патогенетическими вариантами ХП показало максимальное увеличение уровня всех медиаторов воспаления, а особенно ИЛ-8, на фоне вторичного обструктивного ХП. Повышение внутрипочечного давления, вероятно, способствует инфильтрации интерстиция почки иммунокомпетентными клетками, которые в избытке продуцируют ЦК [1, 2]. Увеличение концентрации ИЛ-8 является компенсаторным ответом на повреждение почечной ткани при обструкции мочевого тракта [2, 3]. Одним из пусковых моментов развития обструктивных уретеритов является активация ангиотензина-II, что приводит к экспрессии в почке ЦК [4, 5]. Длительная гиперпродукция ЦК ведет к развитию профибротических эффектов [6], что доказано в нашем исследовании наличием прямой корреляционной связи между концентрацией ИЛ-8 в моче и нарушением функций канальцевого аппарата (по данным НСГ).

Выявлена зависимость уровней ЦК от стадии заболевания: концентрации всех интерлейкинов достоверно увеличивались в активную фазу первичного и

вторичного ХП. В уротелии человека экспрессия ЦК возрастает через несколько часов после инфицирования уропатогенными штаммами, что соответствует аккумуляции нейтрофилов в моче на ранних стадиях инфекции [7]. При санации мочи реакция обрывается, а персистенция возбудителя в мочевой системе поддерживает процесс [7, 8], что в нашем исследовании было подтверждено нормализацией уровней ИЛ-1b и ИЛ-6 и значительным уменьшением ИЛ-8 в фазу ремиссии.

С увеличением длительности болезни усугубляются профибротические эффекты в почке, что доказано тенденцией к росту ИЛ-8 при всех вариантах ХП и его прямой корреляционной связью со склеротическими изменениями по НСГ [6, 9].

Изучение биоагрессивного потенциала возбудителей ХП показало максимальную агрессию *mixt*-, синегнойной и эшерихиозной инфекции, что подтверждалось высокими уровнями всех ЦК, а в особенности ИЛ-8. Высокие значения ИЛ-8 при выявлении данных возбудителей соответствовали выраженным изменениям по НСГ [10].

Следовательно, обнаруженные изменения продукции и экскреции ИЛ-8 можно считать маркером склеротических изменений в почках у детей, страдающих ХП.

**Заключение.** Повышение продукции ИЛ-8 в моче больных ХП является показателем активности процессов фиброгенеза. Высокие концентрации ИЛ-8 в моче больных с первичным ХП свидетельствуют о латентном хроническом воспалении и угрозе нефросклероза. Высокие уровни ИЛ-8 в фазу ремиссии свидетельствуют о наличии скрытого воспаления в почке, не выявляемого с помощью традиционных методов диагностики. Нарастание уровня ИЛ-8 с увеличением продолжительности ХП доказывает прогрессирование нефросклероза. Наиболее агрессивной средой для развития хронического воспаления в почке является *mixt*-, синегнойная и эшерихиозная инфекции.

**Конфликт интересов.** Исследование проведено в рамках темы НИОКР, номер государственной регистрации 01201151908.

#### Библиографический список

1. Цитокины при некоторых формах обструктивных уретеритов у детей / А.Г. Кучеренко, С. С. Паунова, И.Е. Смирнов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2004. № 2. С. 82–83.
2. Хворостов И. Н., Зоркин С. Н., Смирнов Е. И. Значение определения уровней цитокинов при обструктивных уретеритах у детей // Вестник ВолГМУ. 1996. № 3. С. 38–41.
3. Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Макаров Х. М. Роль цитокинов в развитии нефропатий у детей // Нефрология и диализ. 1999. № 2–3. С. 29–32.
4. Паунова С. С. Ангиотензин-II: современные представления о патогенезе нефросклероза (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2003. № 4. С. 353–356.
5. The Cytokine Handbook / ed. A.W. Thomson and M. T. Lotze. London; San Diego: «Academic Press», 2003. 56 p.
6. Хворостов И. Н., Зоркин С. Н., Смирнов Е. И. Значение определения уровней цитокинов при обструктивных уретеритах у детей // Вестник ВолГМУ. 2005. № 2. С. 45–49.
7. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // Цитокины и воспаление. 2003. № 4. С. 3–9.
8. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Н.А. Пекарева, А.В. Чупрова, С. А. Лоскутова [и др.] // Педиатрия. 2008. № 3. С. 23–27.
9. Tullus K., Sjöberg P. Epidemiological Aspects of P-Fimbriated *E. coli* // Acta Paediatrica. 2008. Vol. 75. № 2. P. 205–210.

10. *Кашкин К. П.* Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клинич. лабораторная диагностика. 1998. № 11. С. 21–32.

### Translit

1. Citokiny pri nekotoryh formah obstrukivnyh uropatij u detej / A. G. Kucherenko, S. S. Paunova, I. E. Smirnov [i dr.] // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2004. № 2. S. 82–83.

2. *Hvorostov I. N., Zorkin S. N., Smirnov E. I.* Znachenie opredelenija urovnej citokinov pri obstrukivnyh uropatijah u detej // Vestnik VolGMU. 1996. № 3. S. 38–41.

3. *Paunova S. S., Kucherenko A. G., Makarov H. M.* Rol' citokinov v razvitii nefropatij u detej // Nefrologija i dializ. 1999. № 2–3. S. 29–32.

4. *Paunova S. S.* Angiotenzin-II: sovremennye predstavlenija o patogeneze nefroskleroza (obzor literatury) // Nefrologija i dializ. 2003. № 4. S. 353–356.

5. The Cytokine Handbook / ed. A. W. Thomson and M. T. Lotze. London; San Diego: «Academic Press», 2003. 56 p.

6. *Hvorostov I. N., Zorkin S. N., Smirnov E. I.* Znachenie opredelenija urovnej citokinov pri obstrukivnyh uropatijah u detej // Vestnik VolGMU. 2005. № 2. S. 45–49.

7. *Majanskij A. N.* Citokiny i mediatornye funkcii urojepitelija v vospalitel'nyh reakcijah mochevyvodjajewj sistemy // Citokiny i vospalenie. 2003. № 4. S. 3–9.

8. Patogeneticheskoe znachenie dinamiki citokinov pri hronicheskom obstrukivnom pielonefrite u detej / N. A. Pekareva, A. V. Chuprova, S. A. Loskutova [i dr.] // Pediatrija. 2008. № 3. S. 23–27.

9. *Tullus K., Sjoberg P.* Epidemiological Aspects of P-Fimbriated *E. coli* // Acta Paediatrica. 2008. Vol. 75, № 2. R. 205–210.

10. *Kashkin K. P.* Citokiny immunnoj sistemy: osnovnye svojstva i immunobiologicheskaja aktivnost' // Klinich. laboratornaja diagnostika. 1998. № 11. S. 21–32.