

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ МЕГАУРЕТЕРЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

*Кафедра хирургических болезней детского возраста
ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская госакадемия» Минздрава России,
Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;
тел. 8 988 876 90 93. E-mail: b.m.lolaeva@mail.ru*

Цитокины – это новый класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, которые регулируют иммунную систему и влияют на развитие воспалительной реакции. Работы, посвященные изучению цитокинового профиля у детей с различными вариантами мегауретера, осложненного вторичным обструктивным пиелонефритом, в литературе встречаются нечасто. Нами проведено исследование по определению сывороточных уровней цитокинов у детей раннего возраста с мегауретером, осложненным вторичным пиелонефритом. Все пациенты были разделены на 3 группы: I группа – обструктивный мегауретер (n=8); II группа – рефлюксирующий мегауретер (n=12); III группа – контрольная, без признаков нарушения уродинамики (n=15).

Определялись сывороточные уровни следующих цитокинов: фактора некроза опухолей-альфа (TNF-α), интерлейкина-6 (IL-6), растворимого рецептора фактора некроза опухолей TNF -1 (CTNF -R1) и интерлейкина-8 (IL-8). Определена вероятная иммунологическая основа в развитии поражения почек при обструктивном мегауретере.

Ключевые слова: цитокины, обструктивный мегауретер, рефлюксирующий мегауретер, интерлейкин-6, интерлейкин-8.

B. M. LOLAEVA, I. Sh. DZELIEV

CYTOKINE PROFILE IN INFANTS WITH MEGAURETER COMPLICATED BY PYELONEPHRITIS

*SBEI HPE «North Ossetian state medical academy» of the Ministry of health of Russia,
Russia, 362019, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40; tel. 8 988 876 90 93. E-mail: b.m.lolaeva@mail.ru*

Cytokines is a new class of endogenous polypeptide mediators of intercellular interactions which regulate the immune system and affect the inflammatory reaction. The works devoted to the research of cytokine profile in children with various forms of megaurether, complicated by pyelonephritis, are not so common in the literature. We conducted research on definition of serum levels cytokines at children of early age with a megaurether complicated by secondary pyelonephritis. All the patients were divided into 3 groups: I group – obstructive megaurether (n=8); II group – refluxing megaurether (n=12); III group – control, with no signs of urodynamics (n=15). We determined the serum levels of the following cytokines – the factor of swelling necrosis – alpha (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), soluble receptor of the factor of swelling necrosis TNF-1 (CTNF-R1) and interleukin-8 (IL-8). The probable immunological basis in development of defeat of kidneys is defined at an obstructive megaurether.

Key words: cytokines, obstructive megaurether, refluxing megaurether, interleukin-6, interleukin-8.

Введение

Поражение почек при различных формах мегауретера у детей является главной причиной инвалидизации даже после коррекции нарушений уродинамики. Предикторами склерозирования почечной паренхимы является не только повышенное давление в коллекторной системе почки, но и эпизоды инфекции мочевых путей. Кроме того, нельзя забывать о роли нарушения метанефрической дифференциации во время эмбриогенеза (дисплазия почек) [1]. Есть доказательства генетического детерминирования склерозирования почки [2], а также центральной роли иммунной системы в этом процессе [3–5].

Цитокины представляют собой группу небольших пептидов, которые регулируют как гуморальные, так и клеточные компоненты иммунной реакции, а также модулируют воспалительные реакции в живом организме. Интерлейкин-6 (IL-6) является важным цитокином острой фазы, который высвобождается вследствие травмы, сепсиса или повреждения ткани. Он также играет важную роль в воспалительной реакции, В-клеточной дифференцировке в плазматические клетки, а также в активации Т-клеток [6]. Фактор некроза опухолей-аль-

фа (TNF-α) выделяют макрофаги в естественных условиях. Он вызывает выброс свободных радикалов, литических ферментов и белков острой фазы. Этот цитокин играет важную роль в активации эндотелия сосудов и индукции фагоцитоза [7, 8]. Длительное и усиленное выделение TNF-α является вредным для хозяина, так как приводит к повреждению тканей.

Интерлейкин-8 (IL-8) является важным агентом хемотаксиса свободных макрофагов и Т-лимфоцитов.

В этом исследовании определялись сывороточные уровни цитокинов IL-6, TNF-α, CTNF-R1 и IL-8 у детей с уретерогидронефрозом.

Цель исследования – определение значения уровня цитокинов в плазме крови при разных формах мегауретера, осложненных вторичным пиелонефритом.

Материалы и методы

С апреля 2010 г. по апрель 2013 г. нами было проведено исследование сывороточного уровня цитокинов у 20 детей с различными формами мегауретера, а также в качестве контроля определялись аналогичные показатели у 15 детей, не имевших признаков патологии почек и какого-либо острого воспалительного про-

цесса. Все пациенты были разделены на три группы. Группа I включала в себя 8 детей с обструктивным мегауретером. Группа II – 12 пациентов с рефлюксирующим мегауретером. Группа III (контрольная) – 15 детей, оперированных в клинике по поводу патологии, не связанной с органами мочевыделительной системы (паховые грыжесечения, удаление гемангиом). Все дети из контрольной группы соответствовали по возрасту пациентам из двух других групп. Во всех случаях было получено информированное согласие родителей для включения их детей в исследование.

Из 8 пациентов, входивших в первую группу, девочки составили половину – 4. Возраст детей составлял от 4 до 14 месяцев (в среднем 9,3). Причиной уретерогидронефроза являлась механическая обструкция на уровне устья мочеточника. У 3 детей имелось двустороннее поражение, остальные имели чаще правосторонний мегауретер (4 из 5). Группу II составили 5 девочек и 7 мальчиков в возрасте от 3 до 20 месяцев. У 5 отмечался односторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс (IV–V степени), у 7 – двусторонний процесс (III–V степени). Контрольную группу составили 15 пациентов в возрасте 6–18 месяцев жизни (медиана 8,8 мес.). Исследование сывороточного уровня цитокинов у пациентов двух первых групп осуществлялось только вне периода обострения инфекции мочевыводящих путей (не менее чем через 4 недели после возможного обострения, потребовавшего применения антибиотиков или уросептиков).

Обследование пациентов из I и II групп осуществлялось по следующей схеме. Первоначально проводилось клиническое лабораторное обследование, включавшее развернутый анализ крови, общий анализ мочи, пробу по Аддису-Каковскому, посев мочи, исследование биохимических показателей крови – уровень креатинина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации. УЗИ почек проводилось каждому пациенту из всех групп. При этом оценивались размеры почек, состояние коллекторной системы и паренхимы, проводилась доплерометрия с определением индекса резистентности. При наличии признаков обструкции мочевых путей для дифференциальной диагностики её функционального и органического характера использовали диуретическую сонографию. Лучевые методы исследования, кроме того, включали проведение экскреторной урографии и цистографии. В качестве контраста применяли препарат «омнипак».

Группа III была отобрана из детей, поступивших в стационар для проведения небольших плановых хирургических вмешательств: устранение паховых грыж (10 пациентов), иссечение поверхностных небольших гемангиом в пределах поверхностных мягких тканей (5 детей). Никто из детей не имел аномалий развития мочевыделительной системы или предшествовавшего эпизода инфекции мочевых путей. У всех детей из этой группы при УЗИ почек не было выявлено никакой патологии (проводилось в день поступления в стационар), как и при исследовании общего анализа крови и мочи. Родители всех детей дали информированное согласие на участие в исследовании. Забор крови для исследования у пациентов из группы III осуществляли в операционной сразу после введения в наркоз. У пациентов из двух первых групп забор крови для определения сывороточного уровня цитокинов осуществляли при исследовании биохимических показателей. Сыворотка отделялась центрифугированием сразу после забора, замораживалась и хранилась при температуре -70°C . Для проведения анализа пробы

размораживались при комнатной температуре. Содержание в сыворотке TNF- α , CTNF-R1, IL-6 и IL-8 определялось с использованием количественного иммуноферментного анализа (метод ELISA, реактивы Quantikine, R&D Systems, США), специфичного для каждого цитокина. Для иммуноанализа использовали моноклональные антитела к цитокинам. Результаты определялись по оптической плотности с использованием стандартной кривой в ELISA.

Значения анализов сравнивались с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых групп. Результаты были рассчитаны с помощью компьютерного статистического пакета SPSS, версия 12.0. Статистически достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении сывороточного уровня IL-6 в I группе пациентов ($1,798 \pm 4,638$ пг/мл, медиана 3,253 пг/мл) с контрольной группой ($1,531 \pm 2,078$ пг/мл, медиана 1,798 пг/мл) выявлено его значительное увеличение у детей с обструктивными формами мегауретера ($P=0,001$). Никакой разницы в содержании IL-6 в сыворотке крови во II группе ($1,498 \pm 3,048$ пг/мл, медиана 1,948 пг/мл) по сравнению с контролем нами не было зафиксировано. Это же соотношение между тремя группами наблюдалось при определении содержания в сыворотках TNF- α (группа I: $8,501 \pm 14,471$ пг/мл, медиана 13,483 пг/мл; группа II: $7,088 \pm 10,650$ пг/мл, медиана 8,886 пг/мл; группа III: $6,746 \pm 13,344$ пг/мл, медиана 7,671 пг/мл) и CTNF-R1 (группа I: $5780,74 \pm 690,34$ пг/мл, медиана 1197,38 пг/мл; группа II: $1401,62 \pm 366,65$ пг/мл, медиана 592,82 пг/мл; группа III: $313,49 \pm 636,33$ пг/мл, медиана 504,17 пг/мл).

Также не было обнаружено значительных различий в сывороточном профиле IL-8 ни в одной из исследуемых групп (группа I: $27,08 \pm 56,38$ пг/мл, медиана 31,35 пг/мл, группа II: $29,90 \pm 35,87$ пг/мл, медиана 31,35 пг/мл; контрольная группа: $25,05 \pm 30,22$ пг/мл, медиана 29,90 пг/мл).

При сравнении между собой показателей цитокинового профиля между I и II группами была обнаружена значительная разница плазменных уровней всех цитокинов, за исключением IL-8. Уровни сывороточного TNF- α , IL-6 и CTNF-R1 были повышены у пациентов с обструктивным мегауретером ($P=0,013$, $P=0,045$ и $P=0,009$ соответственно) по сравнению с детьми с рефлюксирующими мегауретерами.

Обструктивные варианты уropатий достаточно рано (иногда внутриутробно) приводят к развитию нефропатии. Характерным морфологическим признаком при этом состоянии является обнаружение моноклеарного воспалительного инфильтрата [9]. Это приводит к деструктивным изменениям в канальцах и развитию фиброза в интерстиции. Существенное повышение уровня циркулирующего IL-6, TNF- α и CTNF-R1 в группе детей с обструктивными мегауретерами говорит о возможном начале развития поражения почечной паренхимы уже в раннем возрасте.

Повышенные уровни этих цитокинов в плазме крови позволяют выдвинуть предположение о том, что они играют определенную роль в сохранении хронического воспаления и, следовательно, приводят к прогрессированию поражения почек. Известно, что TNF- α вызывает высвобождение свободных радикалов и литических ферментов и активирует эндотелий сосудов, тем

самым усиливая воспалительную реакцию и повреждение ткани почки [10].

Повышение уровня IL-8 было зарегистрировано в моче детей с пиелонефритом, и, возможно, это играет важную роль в инициации повреждения почек и рубцевания их паренхимы [11]. Сывороточный уровень IL-8 в нашем исследовании не был увеличен. Это доказывает, что, несмотря на важность данного цитокина в патогенезе начального повреждения почек, его роль в последующей эволюции поражения почечной паренхимы незначительна.

В настоящее время имеется необходимость в доступных и неинвазивных маркерах повреждения почек у детей с обструктивными уропатиями. Радионуклидная диагностика и экскреторная пиелография являются инвазивными и включают радиационное воздействие на ребенка. Увеличение содержания цитокинов в сыворотке в группе детей с обструктивным мегауретером по сравнению с рефлюксирующим предполагает возможность использования специфических цитокинов в качестве маркеров повреждения почечной паренхимы.

Роль цитокинов в повреждении почек при обструктивных уропатиях мало изучена. Учитывая наши результаты, мы считаем, что есть необходимость в проведении

дальнейших исследований с более многочисленными группами пациентов и более широким спектром определяемых цитокинов. Это необходимо для выяснения иммунологических механизмов, участвующих в повреждении почек у детей с обструктивными уропатиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernstein J., Arant B. S. J. «Urol». – 1992. – Vol. 148. – P. 1712–1714.
2. Eccles M. R., Bailey R. R., Abbot G. D., et al. Hum. Mol. Genet. – 1996. – № 5. – P. 1425–1429.
3. Eremin O., Sewell H. Oxford university press. The immunological basis of surgical practice. – London, 1992. – P. 48–49.
4. Gamble J. R., Harlan J. M., Klebanoff S. J., et al. Proc. natl. acad. sci USA. – 1987. – № 82. – P. 8667–8671.
5. Hirano T., Teranishi T., Lin B., et al. J. «Immunol». – 1987. – № 133. – P. 798–802.
6. Larrick J. W., Graham D., Toy K., et al. Blood. – 1987. – № 69. – P. 640–644.
7. Roberts J. A. J. «Urol». – 1992. – № 148. – P. 1721–1725.
8. Tallus K., Fluri O., Burman L. G., et al. Pediatr nephrol. – 1994. – № 8. – P. 280–284.

Поступила 24.10.2013

**А. В. МАЛЫШЕВ, В. Н. ТРУБИЛИН, С. М. МАККАЕВА,
С. В. ЯНЧЕНКО, З. Ж. АЛЬ-РАШИД, Ю. А. ГУСЕВ, Л. Ш. РАМАЗАНОВА**

АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА

*ГБУЗ Краснодарская краевая клиническая больница № 1
им. проф. С. В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края,
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167; тел. 8 (861) 252-73-23*

В статье описываются изменения местного и общего состояния активности процессов свободнорадикального окисления у пациентов с помутнениями стекловидного тела при проведении витрэктомии. Всего было обследовано 35 пациентов, которым проведено оперативное лечение помутнений стекловидного тела. На фоне операции наблюдалась положительная динамика показателей свободнорадикального окисления: полное восстановление биохимических показателей в отдаленном послеоперационном периоде. Из осложнений отмечали развитие катаракты у части пациентов, которые дополнительно не получали антиоксидантной терапии. Проведение витрэктомии для удаления плавающих помутнений стекловидного тела улучшает состояние зрительных функций пациентов, одновременно демонстрируя достаточно высокую безопасность и эффективность.

Ключевые слова: стекловидное тело, помутнение, свободнорадикальное окисление, витрэктомия.

**A. V. MALYSHEV, V. N. TRUBILIN, S. M. MAKKAIEVA, S. V. JANCHENKO,
Z. Zh. ALRASHID, Y. A. GUSEV, L. Sh. RAMAZANOVA**

STATE OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE SURGICAL TREATMENT OF VITREOUS FLOATING OPACITIES

*GBUZ Krasnodar regional clinical hospital № 1 prof. Ochapovsky ministry of health of the Krasnodar territory,
Russia, 350086, Krasnodar, May 1st str., 167; tel. 8 (861) 252-73-23*

The paper describes the development of the local and general statement of free radical oxidation in patients with vitreous opacities during vitrectomy. We examined 35 patients who underwent surgical treatment of vitreous opacities. We observed a positive dynamics of free radical oxidation after the operation: a full recovery of biochemical parameters in the late postoperative period. Among the