

УДК 616.61 – 002.3 – 036.12 – 053.31 – 071

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**Вафина Р.А., Сагитова Г.Р.***ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, e-mail: ravilya-vafina@yandex.ru*

Учитывая сокращение функций стационарной помощи детям, увеличивается удельный вес медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях, что требует разработки новых неинвазивных информативных методов исследования. Проведен анализ показателей интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8 у 198 детей с хроническим пиелонефритом в г. Астрахани в период с 2011 по 2013 г. По результатам обследования выявлено достоверное повышение исследуемых цитокинов в моче детей как в период обострения, так и в фазе ремиссии. При этом с увеличением длительности заболевания отмечалось значительное увеличение концентраций провоспалительного цитокина ИЛ-8 в исследуемых образцах. В результате проведенных исследований показано, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений хронического воспалительного процесса и изменений общеклинических анализов, у обследованных детей тестируется скрытая активация очага хронического воспаления, не выявляемого с помощью традиционных методов диагностики, что является угрозой развития нефросклероза. Выявленное нарастание уровня ИЛ-8 с увеличением продолжительности хронического пиелонефрита доказывает прогрессирование нефросклероза.

Ключевые слова: дети, интерлейкины, цитокины, хронический пиелонефрит, диагностика

CRITERION IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS RELAPSE IN CHILDREN IN AN OUTPATIENT SETTING**Vafina R.A., Sagitova G.R.***Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, e-mail: ravilya-vafina@yandex.ru*

Given the reduction functions hospital care for children, increasing the share of health care in outpatient conditions, which requires the development of new non-invasive informative methods. The analysis of indicators of interleukin – 4 and – 8 in 198 children with chronic pyelonephritis Astrakhan in the period from 2011 to 2013 on the results of the survey showed a significant increase of these cytokines in the urine of children in the period of exacerbation and in remission. With increasing duration of the disease was observed a significant increase in the concentrations of the proinflammatory cytokine IL-8 in the samples. as a result of the investigations showed that despite the absence of clinical manifestations of chronic inflammation and changes in clinical analyzes, the examinees tested activation of latent foci of chronic inflammation, not detectable by conventional diagnostic methods, that is a threat to the development of nephrosclerosis. The observed increase in the level of IL-8 with increasing duration of chronic pyelonephritis shows the progression of nephrosclerosis.

Keywords: children, interleukins, cytokines, chronic pyelonephritis, diagnostics

Учитывая сокращение функций стационарной помощи детям, увеличивается удельный вес медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях, что требует разработки новых неинвазивных информативных методов исследования [4].

В последние десятилетия ведутся активные научные разработки в сфере здравоохранения по оптимизации диагностики и лечения различных заболеваний у детей [4]. Однако несмотря на это продолжается рост патологии органов мочевой системы, в том числе и инфекции мочевыводящих путей среди детей [3]. Урологические заболевания являются одной из причин снижения качества жизни, инвалидизации и преждевременной смертности, создают целый ряд проблем социального и экономического характера. Ведущую позицию в данном разделе занимает пиелонефрит, на долю которого приходится до 70% в структуре патологии почек [3, 8].

Несмотря на то, что имеется достаточно работ, посвященных изучению патогенеза и клиническим проявлениям хронического пиелонефрита, остается актуальным и мало изученным вопрос иммунопатогенеза данного заболевания [1, 5, 6]. В последнее десятилетие ведутся активные научные исследования по изучению роли цитокинов в формировании нефросклероза и активности заболевания, а также их диагностическая значимость как критерия качества лечения хронического пиелонефрита [7, 9].

Цель работы – проанализировать динамику про- и противовоспалительных цитокинов в моче детей с хроническим пиелонефритом до и после комплексной терапии.

Задачи исследования:

- оценить уровень про- и противовоспалительных цитокинов в моче больных с хроническим пиелонефритом в зависимости от возраста и активности заболевания;
- определить критерии эффективности лечения.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в детских поликлиниках г. Астрахани с 2011 по 2013 гг. Под нашим наблюдением находилось 198 детей с хроническим пиелонефритом в возрасте от 3 до 15 лет. С учетом нозологических форм заболевания все обследуемые больные были разделены на 2 группы: первую группу составили дети с хроническим пиелонефритом в активной стадии заболевания (119 человек), вторую – больные с хроническим пиелонефритом в стадии полной и неполной клинико-лабораторной ремиссии (79 человек). Контрольную группу составили 73 ребенка, не имевшие хронических очагов инфекции, заболеваний почек на момент обследования и в анамнезе, переболевшие последний раз за 4 недели до обследования, не получавшие прививок в течение последнего месяца.

Все наблюдаемые дети были обследованы общепринятыми клинико-лабораторными методами, что соответствовало современным отраслевым стандартам объема медицинской помощи детям (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.05.1998 № 151 (ред. от 28.04.2007)). В соответствии с поставленными задачами у всех детей проведено исследование мочи на содержание интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8 при поступлении, с целью оценки исходного уровня активности воспалительного процесса и комплексной терапии. Мочу для исследования собирали в специальный контейнер, далее центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, а надосадочную жидкость замораживали в пробирках «Эппендорф» и хранили при -18°C до проведения анализа. Определение уровней интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-8 в моче проводилось твердофазным иммуноферментным методом в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента. Для определения уровней ИЛ-4 и ИЛ-8 использовались тест-системы производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) с порогом чувствительности для ИЛ-8 – 9,75 пг/мл, ИЛ-4 – 2 пг/мл. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре «Multiscan» (длина волны 450 нм), по результатам которой строили калибровочную кривую. После измерения оптической плотности раствора на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация исследуемых интерлейкинов в определяемых образцах. Статисти-

ческая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерных программ Excel for Word, Statistica 6.0 методом вариационной статистики с вычислением средней величины (M) и стандартной ошибки среднего (m). Уровень достоверности различий цифровых параметров определялся по критерию Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Первоначально, для получения нормативных региональных показателей, необходимых для сравнения с полученными результатами в основных группах, проведено обследование 73 практически здоровых детей.

Было установлено, что концентрация ИЛ-8 в пробах мочи здоровых лиц варьировала от 5,3 до 12 пг/мл (среднее значение – 7,81 пг/мл). При этом у большинства обследованных (68 человек) его уровень находился в интервале 5–8 пг/мл и лишь у 5 человек выходила за его пределы.

Суточная концентрация ИЛ-4 в моче контрольной группы варьировала от 8,0 до 13,5 пг/мл (среднее значение – 8,51 пг/мл). У большинства обследованных (71 человек) его уровень находился в интервале 8–11 пг/мл.

У всех детей с хроническим пиелонефритом в стадии обострения и ремиссии проведено исследование суточной мочи на содержание ИЛ-4 и ИЛ-8. Исследование проводилось в момент поступления детей в отделение и через 10–14 дней.

Наше исследование показало, что показатели ИЛ-4 и ИЛ-8 у большинства больных с хроническим пиелонефритом в стадии обострения были достоверно повышены ($p < 0,05$) в два раза по сравнению с нормальными показателями, указанными в литературе, как при поступлении, так и при исследовании данных показателей в динамике после проведенной противовоспалительной терапии.

Таблица 1

Уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 в моче у детей с хроническим пиелонефритом в стадии обострения (пг/мл)

Исследуемый интерлейкин	При поступлении	В динамике
ИЛ-4	$16,39 \pm 4,6^*$	$13,6 \pm 3,6^*$
ИЛ-8	$6,61 \pm 0,7^*$	$5,9 \pm 0,8^*$

Примечание. * – $p < 0,05$.

При исследовании суточной концентрации ИЛ-4 и ИЛ-8 в группе детей с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии отмечено, что у большинства детей данные показатели как в момент поступления, так и в динамике изменялись незначительно, но сохраня-

лись в достаточно высокой концентрации ($p < 0,05$).

Этот факт можно объяснить тем, что несмотря на отсутствие клинических проявлений в паренхиме почек идет активный репаративный процесс, то есть идет формирование очагов нефросклероза.

Таблица 2

Уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 в моче у детей с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии (пг/мл)

Исследуемый интерлейкин	При поступлении	В динамике
ИЛ-4	17,6 ± 6,7	26,7 ± 6,3
ИЛ-8	5,73 ± 0,6	5,6 ± 0,3

Примечание. * – $p < 0,05$.

С учетом причин хронического пиелонефрита все обследуемые больные в данной группе были разделены на подгруппы: первую подгруппу составили 40 детей (33,3%) с дисметаболическим вариантом хронического пиелонефрита, вторую – 74 ребенка (62,1%) с обструктивной формой, третью – 5 детей (4,2%) с сочетанием дисметаболического и обструктивного варианта.

При анализе содержания в суточной моче ИЛ-4 и ИЛ-8 установлено, что их максимальные значения отмечены при дисметаболической форме хронического пиелонефрита – 16,8 ± 5,3 и 6,75 ± 0,7 соответственно. При обструктивном варианте концентрация данных цитокинов статистически достоверно составила 14,57 ± 2,3 и 6,3 ± 0,06 ($p < 0,05$). Как показывают наши данные, существенных различий в показателях не выявлено. Это можно объяснить тем, что как при обструктивном, так и при дисметаболическом варианте хронического пиелонефрита в стадии обострения активность микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерсти-

циальной ткани почек была одинакова, что было подтверждено параметрами, характеризующими функциональное состояние почек. У большинства обследованных (78,8%) функция почек была снижена, причем снижение концентрационной функции встречалось чаще (69%).

В подгруппе с сочетанием обструктивного и дисметаболического компонента показатели ИЛ-4 и ИЛ-8 как в момент поступления, так и в динамике не превысили нормальных значений или незначительно превышали норму. Очевидно, нормальные значения исследуемых цитокинов у данной группы детей свидетельствуют об отсутствии активного воспалительного процесса в паренхиме почек.

33 детям проведено исследование содержания ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови при поступлении. Полученные результаты позволили сделать вывод, что содержание исследуемых цитокинов в сыворотке крови практически не отличается от их содержания в моче (табл. 3).

Таблица 3

Уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови у детей с хроническим пиелонефритом в стадии обострения (пг/мл)

Исследуемый интерлейкин	ИЛ-8	ИЛ-4
В сыворотке крови при поступлении	5,6 ± 0,7*	15,39 ± 3,6*
В моче при поступлении	6,61 ± 0,7*	16,39 ± 4,6*

Примечание. * $p < 0,05$.

С увеличением длительности болезни обнаруживалось значимое повышение концентрации ИЛ-8 и особенно ИЛ-4. Длительность микробно-воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной системе почек у большинства детей составила от 1 года до 10 лет. В основном имело место хроническое рецидивирующее течение заболевания. При сопоставлении полученных результатов с литературными данными установлена четкая корреляция между концентрациями изучаемых интерлейкинов в крови и моче,

поэтому исследование интерлейкинов в моче также достоверно и является показателем местного воспалительного процесса. В контрольной группе его содержание не превышало значений данных показателей в норме.

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений хронического воспалительного процесса,

и изменений общеклинических анализов, у обследованных детей тестируется скрытая активация очага хронического воспаления, не выявляемого с помощью традиционных методов диагностики, что является угрозой развития нефросклероза. Выявленное нарастание уровня ИЛ-4 с увеличением продолжительности хронического пиелонефрита доказывает прогрессирование нефросклероза, что указывает на необходимость продолжения непрерывной противовоспалительной терапии. У больных хроническим пиелонефритом выявляются изменения иммунного статуса разной степени выраженности и направленности, причём чаще они диагностируются у больных с отягощённым преморбидным фоном. Все вышеизложенное свидетельствует об эффективности применения исследования интерлейкинов в моче у больных хроническим пиелонефритом в амбулаторных условиях.

Список литературы

1. Длин В.В., Малиновская В.В., Ружицкая Е.А. Клиническое значение определения интерлейкина – 8 и интерлейкина – 18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 31–35.
2. Значение интерлейкина-8 у новорожденных с острой дыхательной недостаточностью / Н.Р. Пименова, Г.Р. Сагитова // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7. – № 5. – С. 16–18.
3. Игнатова М. С. Актуальные вопросы педиатрической нефрологии // Нефрология. – 2011. – Т. 15. – № 1. – С. 11–16.
4. Распоряжение правительства Российской Федерации от 28.12.2012 № 2580-р « О стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.
5. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 5–8.
6. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Значение определения уровня цитокинов при obstructивных уropатиях у детей // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2005. – № 2 (14). – С. 45–49.
7. Черешнев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. – 2001. – № 3. – С. 361–368.
8. Царегородцев, А. Д. Актуальные проблемы детской нефрологии // 3-й Российский конгресс педиатров-нефрологов России: материалы конгресса. – СПб., 2003. – С. 3–6.

9. Sadeghi M., Daniel V., Schnitzler P., Lahdou I., Naujokat C., Zeier M., Opelz G. Urinary proinflammatory cytokine response in renal transplant recipients with polyomavirus BK viruria // Transplantation. – 2009. – Nov 15. – № 88(9). – P. 1109–16.

References

1. Dlin V.V., Malinovskaya V.V., Ruzhitskaya E.A. Clinical significance of determination of interleukin 8 and interleukin 18 in serum and urine of patients with nephrotic syndrome // Clinical Nephrology. 2011, no. 4. pp. 31–35.
2. The value of interleukin -8 in infants with acute respiratory failure / N.R. Pimenova, G.R. Sagitova // Questions Practical Pediatrics. 2012 T. 7. no. 5. pp. 16–18.
3. Ignatova M.S. Actual questions pediatric nephrology // Nephrology. 2011 Tom 15. no. 1. pp. 11–16.
4. Regulation of the Government of the Russian Federation of 28.12.2012 no. 2580-p On the Strategy of development of medical science in the Russian Federation for the period up to 2025.
5. Serebrennikova S.N., Seminskii I.Z. The role of cytokines in the inflammatory process (message 2) // Siberian Medical Journal. 2008. no. 8. pp. 5–8.
6. Khvorostov I.N., Zorkin S.N. Smirnov I.E. The value of determining the level of cytokines in obstructive uropathy in children // Herald Volgograd Medical University. 2005. no. 2 (14). pp. 45–49.
7. Chereshev V.A. Immunology inflammation: role of cytokines // Medical immunology. 2001. no. 3. pp. 361–368.
8. Tsaregorodcev A.D. Actual problems of pediatric nephrology // 3rd Russian Congress of Pediatric Nephrology Russia: Proceedings of the Congress. St. Petersburg., 2003 pp. 3–6.
9. Sadeghi M., Daniel V., Schnitzler P., Lahdou I., Naujokat C., Zeier M., Opelz G. Urinary proinflammatory cytokine response in renal transplant recipients with polyomavirus BK viruria // Transplantation. 2009. Nov 15. 88(9). pp. 1109–16.

Рецензенты:

Кирилочев О.К., д.м.н., профессор кафедры неонатологии с курсом общего ухода, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань;

Башкина О.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 18.09.2014.