

(14)

полученным ранее данным, ассоциируется с риском развития БА [2]. По мнению K Izuahara, именно IL-4 и IL-13 должны стать мишенью противовоспалительных интервенций в лечении и профилактике астмы [16].

Курс с использованием ФП привел к подавлению продукции IL-4 ($P < 0,05$) и, как следствие, снижению уровня общего IgE ($P < 0,05$); в группе детей, получавших КН данные изменения имели характер тенденции, а в контрольной оставались без динамики.

Отсутствие иммуномодулирующего действия у КН позволяет предположить, что подавление асимптоматической ГРБ и сенсibilизации к аллергенам различных групп связано с другими механизмами, вовлеченными в развитие atopического процесса. Снижение продукции IL-4 на фоне ФП-содержащего режима, вероятно, способствует более интенсивной супрессии описанных процессов и обуславливает более значимый конечный эффект.

Обращает внимание снижение заболеваемости ОРВИ в обеих группах, получавших превентивные режимы. Вероятным объяснением является подавление с помощью ГК экспрессии молекул адгезии sICAM-1 и VCAM-1 [5, 15], одновременно являющихся рецептором для риновирусов, и синтеза провоспалительных цитокинов [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нежелательные лекарственные явления при использовании обоих препаратов отсутствовали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей (Российский национальный со-

гласительный документ по atopическому у дерматиту). – М.: "Фармарус Принт", 2002. – 192 с.

2. Белан Э.Б. // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 52–54.

3. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика. – М., 2004. – 46 с.

4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы; под ред. Чучалина А.Г. – М.: Изд-во "Атмосфера", 2002. – 160 с.

5. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М., Фармарус Принт, 1998. – 252 с.

6. Медведева С.С., Аликова О.А., Гайтукаев Р.В. и др. // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – Волгоград. – 1999. – Вып. 3. – С. 27.

7. Barnes P.J. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 141. – P. 70–76.

8. Chung K.F., O'Byrne P.M. // Eur. Respir. Mon. – 2003. – Vol. 23. – P. 339–375.

9. Izuahara K., Arima K., Yasunaga S. // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. – 2002. – Vol. 1. – P. 263–9.

10. John M., Lim S., Seybold J., et al. // Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 256–262.

11. Kaiser H.B. // Allergy Asthma Proc. – 2004. – Vol. 25. – pp. 7–10.

12. Illi S., von Mutius E., Lau S., et al. // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2004. – V. 113.

13. Martinez F.D. // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107. – P. 449–455.

14. Melis M., Siena L., Pace E., et al. // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 257–266.

15. Papi A., Papadopoulos N.G., Degitz K., et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105. – P. 318–26.

16. Pari A., Message S.D., Papadopoulos N.G. et al. // Respiratory viruses and asthma. – Eur. Respir. Mon. – 2003. – V. 23. – PP. 223–238.

17. Springer C., Godfrey S., Picad E., et al. // Am. J. Res. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 857–860.

18. Thamini A., Lamblin C., Perez T., et al. // Eur Respir J. 2001. – № 16 (6). – P. 1091–109 4.

Belan E.B. Inhalation antiasthmatic drugs for prevention of bronchial asthma development in risk group children // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 2(14). – P. 42–45.

The general allergic background in all groups initially had elevated serum IgE and low interferon in relation to IL-4 which according to some earlier findings, is associated with the risk of bronchial asthma development. An FP therapy re-suppression of IL-4 ($p < 0.05$) and in lower levels of general IgE ($p < 0.05$); in the CN-receiving group these changes appeared as a tendency in the control group no dynamics was noted. In both groups on a preventive regimen the rate of ARD was lower, supposedly due to suppression of expression of molecules of adhesion by glucocorticoids. No unfavourable effects were noted in either group.

УДК 616.6-053.2-076.5:577.1

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ УРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, И.Е. Смирнов

НИИ педиатрии Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Предположительно, факторы роста и цитокины вовлечены в развитие обструктивной уропатии (ОУ) и хронической почечной недостаточности (ХПН). Показано, что имеется прямая за-

висимость между высокими уровнями трансформирующего фактора роста-бета-1 и уровнями мочевины, креатинина, выраженностью нефросклероза. Обнаружено, что сывороточные кон-

центрации фактора некроза опухоли-альфа повышаются только в период обострения пиелонефрита. Мы предполагаем, что повышение плазменных концентраций трансформирующего фактора роста бета-1 является маркером нефросклероза. Установлена зависимость между ростом активности трансформирующего фактора роста бета-1 в плазме крови у больных с ХПН, что свидетельствует о ключевой роли этого цитокина в механизмах прогрессирования хронических заболеваний почек.

Обструктивным уropатиям (ОУ) принадлежит существенное место в структуре хронических заболеваний почек (ХЗП) детского возраста, осложняющихся нефросклерозом, артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью (ХПН). [12, 13, 18, 21]. В настоящее время признаны единые патогенетические механизмы прогрессирования ХЗП, независимо от вида первичного повреждения [1,4]. Ведущая роль в процессах склерозирования почечной паренхимы отводится цитокинам и факторам роста, которые стимулируют развитие воспалительных реакций [15, 7], оказывая пара- или аутокринное повреждающее действие на клетки клубочка, канальцев и эндотелия почечных капилляров [2, 3, 10].

Учитывая, что цитокины синтезируются транзиторно, т. е. когда нужно и не дольше, чем нужно, изучение динамики их продукции может иметь диагностическое значение при целом ряде заболеваний, в том числе и при патологии почек [19]. В настоящее время характеризуется 4 группы цитокинов. Цитокины общевоспалительного назначения и доиммунного воспаления (ФНО- α , IL-1, IL-6, IL-12, хемокины) оказывают цитотоксическое, иммуномодулирующее действие, стимулируют синтез ряда хемоаттрактантов, адгезивных молекул, острофазных белков [5, 17]. Основным антипролиферативным цитокином (2 группа) просклеротического действия считается ТФР- β_1 [8, 11]. IL-10-провоспалительный цитокин группы регуляторов иммунного воспаления (3 группа) рассматривается как антагонист ФНО- α и ингибитор экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости II класса [9]. К 4 группе отнесены факторы роста, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов костного мозга.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить динамику продукции наиболее значимых регуляторных цитокинов разных групп: ТФР- β_1 , ФНО- α и IL-10 с целью определения их роли в процессах прогрессирования хронических заболеваний почек у детей с обструктивной уropатией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 135 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) (1 группа, $n = 20$), мегауретером (2 группа, $n = 20$), гидронефрозом (3 группа, $n = 20$) до и после оперативного лечения. Критерием отбора служило отсутствие интеркуррентной патологии и обострений хронического пиелонефрита. В 1 группе с ПМР выделено 3 подгруппы: 1А – больные с 1–2-й степенью ПМР ($n = 6$), 1Б с 3-й степенью ($n = 6$), 1В с 4–5-й степенью ($n = 8$). Больные с мегауретером разделены на 3 подгруппы – 2А – с двусторонним необструктивным нефрефлюксирующим мегауретером ($n = 6$), 2Б – с односторонним обструктивным мегауретером ($n = 6$) и 2В – двусторонним обструктивным мегауретером ($n = 8$). 3-я группа составлена из больных с 2-й стадией гидронефроза (подгруппа 3А, $n = 10$) и 3-й стадией (подгруппа 3Б, $n = 10$). Дополнительно обследованы 20 детей с ПМР в периоды обострения хронического пиелонефрита (4 группа). Больные с клиническими проявлениями ХПН ($n = 15$) составили 5 группу.

30 детям для определения объема “функционирующей” паренхимы и выявления очагов нефросклероза проведена реносцинтиграфия Tc^{99m} DMSA по стандартной методике.

Референтная группа ($n = 10$) составлена из пациентов с малыми формами хирургической патологии (паховая грыжа, водянка оболочек яичка, рубцовый фимоз).

Концентрацию ТФР- β_1 (ng/ml) и ФНО- α (pg/ml) в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ELISA, CYTIMMUNE, USA). У больных с ПМР при выявлении нефросклероза дополнительно измеряли суточную экскрецию IL-10 (pg/ml) и ФНО- α (pg/ml) тем же методом. Принцип иммуноферментного анализа основан на количественном определении изучаемого антигена при его послойном связывании со специфическими моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок 96-местной планшеты. После удаления не связавшихся протеинов отмыванием, в лунки добавляют поликлональные антитела, связанные с энзимом, которые наслаиваются на иммобилизованный в ходе первой инкубации антиген по типу “сэндвича”. После этого излишек антител отмывается, и в лунки добавляется раствор хромогенного субстрата, который прореагировав с энзимом, дает характерное окрашивание по интенсивности которого оценивается содержание в пробе исследуемого антигена. Забор крови для анализа проводился до и через 6 месяцев после оперативного вмешательства. Образцы крови центрифугировались на холодной центрифуге (Beekman Coulter) при 5000 об.

(14)

мин., $t = -4$ °С в течение 10 минут. Полученная плазма крови хранилась при -20 °С до проведения анализа.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программы "SPSS for Windows". Достоверность отличий в группах оценивалась с помощью непараметрического теста Уилкоксона-Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у больных первых трех групп содержание просклеротического ТФР- β_1 в плазме крови до лечения было выше контрольных значений. В 1-й группе (рис. 1) с увеличением степени рефлюкса концентрации ТФР- β_1 повышались в 1,2 (подгруппа 1А), 1,9 (подгруппа 1Б) и 2,2 (подгруппа 1В) раза, однако достоверно ($P < 0,05$), начиная с 3-й степени ПМР. У больных подгрупп 2А и 2Б (рис. 2) содержание ТФР- β_1 увеличивалось в 1,7 и 1,9 раза ($P < 0,05$), по сравнению с контролем. У детей с двусторонним обструктивным мегауретером (подгруппа 2В) концентрации ТФР- β_1 были наиболее повышенными (в 4,1 раза). У больных 3-й группы увеличение уровней ТФР- β_1 в 2,5 ($P < 0,05$) раза было обнаружено только в подгруппе 3Б (рис. 3). Уровни ФНО- α в крови у больных первых 3 групп были примерно одинаковыми и существенно не отличались от контрольных величин. Через 6–12 месяцев после лечения (рис. 4) во всех группах концентрации ТФР- β_1 снижались, однако оставались выше таковых у детей контрольной группы в среднем в 1,3 раза.

В период обострения хронического обструктивного пиелонефрита наблюдалось одностороннее повышение концентраций изученных цитокинов в плазме крови в 2,3 раза ($P < 0,05$), по сравнению с референтной группой. Обнаружена тесная значимая связь между показателями содержания ФНО β , уровнями мочевины ($r = 0,772$; $P < 0,01$) и креатинина ($r = 0,799$; $P < 0,01$).

При наличии скинтиграфических признаков рефлюкс нефропатии (РН) было выявлено значительное повышение ($P < 0,05$) экскреции с мочой IL-10 и ФНО- α по сравнению с детьми контрольной группы. При этом содержание ТФР- β_1 в плазме крови оставалось выше контрольных значений в 1,7 раза ($P < 0,05$), концентрации ФНО β существенно не изменялись.

Через 6 месяцев у больных с РН было отмечено дальнейшее увеличение экскреции ФНО β в 1,4 раза ($P < 0,01$) на фоне снижения экскреции IL-10 в 1,3 раза ($P < 0,05$). При этом были установлены тесные корреляции между выраженностью склеротических изменений, уровнями моче-

вины ($r = 0,649$; $P < 0,05$), креатинина ($r = 0,625$; $P < 0,05$), ТФР- β_1 ($r = 0,626$; $P < 0,05$) и уменьшением объема функционирующей паренхимы ($r = 0,688$; $P < 0,01$). Однако существенной зависимости между возрастом пациентов, наличием протеинурии и количеством обострений пиелонефрита не установлено.

У больных с ХГН установлена умеренная линейная зависимость между выраженностью почечной недостаточности и ростом мочевины ($r = 0,530$; $P < 0,05$), креатинина ($r = 0,553$; $P < 0,05$), активностью нефросклероза ($r = 0,574$; $P < 0,05$), увеличением концентрации ТФР- β_1 ($r = 0,530$; $P < 0,05$) и потерей массы функционирующей паренхимы ($r = 0,530$; $P < 0,05$). Причем у детей с далеко зашедшими стадиями ХГН обнаружилась значимая обратная корреляция степени почечной недостаточности и снижением концентраций ТФР- β_1 ($r = -0,744$; $P < 0,05$) практически до контрольных значений.

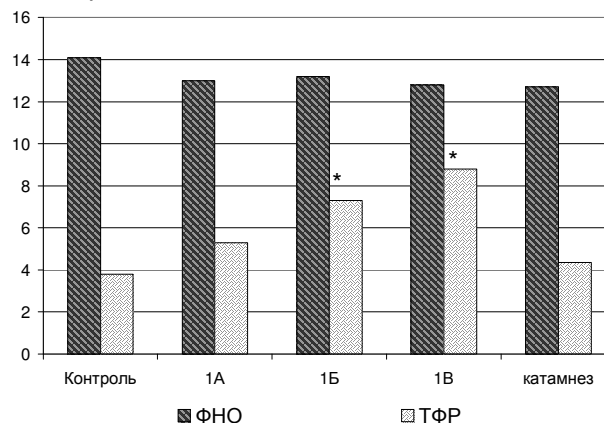


Рис. 1. Динамика средних концентраций ФНО-альфа (pg/ml) и ТФР-бета-1 (ng/ml) в сыворотке крови у больных пузырно-мочеточниковым рефлюксом: 1А–ПМР 1–2-й степени; 1Б–ПМР 3-й степени; 1В–ПМР 4–5-й степени, * – $P < 0,05$.

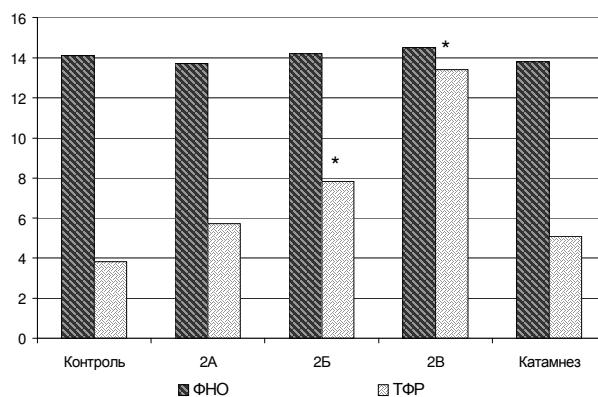


Рис. 2. Динамика средних концентраций ФНО-альфа (pg/ml) и ТФР-бета-1 (ng/ml) в плазме крови у больных мегауретером:

2А – двусторонний необструктивный мегауретер; 2Б – односторонний обструктивный мегауретер; 2В – двусторонний обструктивный мегауретер; * – $P < 0,05$.

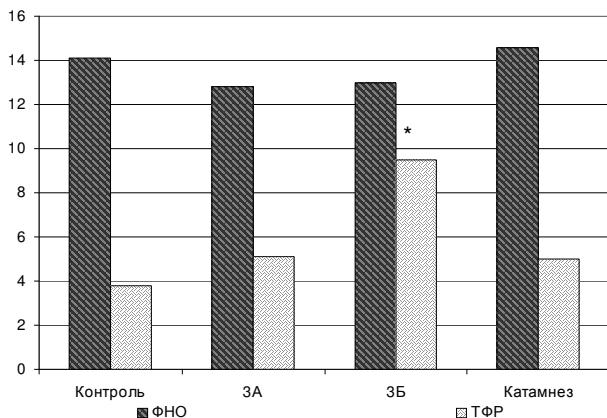


Рис. 3. Динамика средних концентраций ФНО-альфа (pg/ml) и ТФР-бета-1 (ng/ml) в плазме крови у больных гидронефрозом: 3А – гидронефроз 2-й стадии; 3Б – гидронефроз 3-й стадии; * – $P < 0,05$.

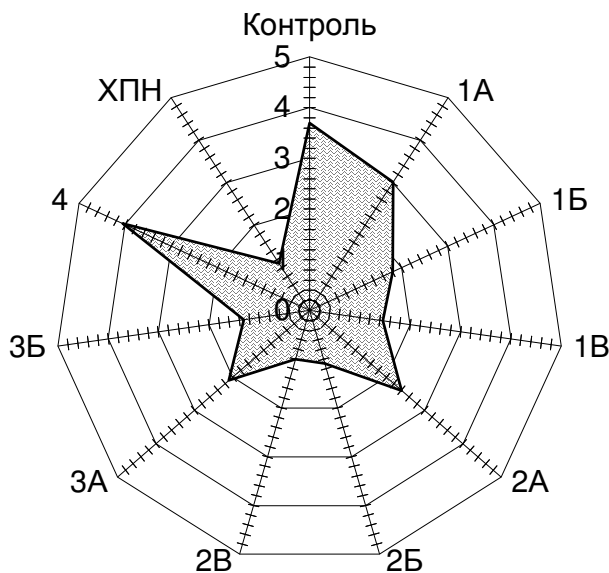


Рис. 4. Динамика воспалительного индекса (ВИ) у больных с обструктивными урпатиями в зависимости от нозологии и стадии заболевания: 1А – ПМР 1–2-й степени; 1Б – ПМР 3-й степени; 1В – ПМР 4–5-й степени; 2А – двусторонний необструктивный мегауретер; 2Б – односторонний обструктивный мегауретер; 2В – двусторонний обструктивный мегауретер; 3А – гидронефроз 2-й стадии; 3Б – гидронефроз 3-й стадии; 4 – обострение пиелонефрита; * – $P < 0,05$.

Учитывая, что уровни цитокинов существенно зависят от стадии заболевания и выраженности вторичных изменений в почечной паренхиме, с диагностической целью нами предложен цитокиновый воспалительный индекс (ВИ), который рассчитывается как соотношение концентраций в крови ФНО α /ТФР- β_1 в единицах активности (рис. 4). Самые низкие значения ВИ были обнаружены нами

у больных с двусторонним обструктивным мегауретером, 3-й стадией гидронефроза и ХПН.

Обнаруженные нами изменения свидетельствуют о клинической значимости определения продукции цитокинов у детей с ОУ, особенно в динамике заболевания. В ходе исследования показано, что несмотря на локальный характер их действия, некоторые из них определяются в системном кровотоке. Вероятно, повышение внутриуретерального и внутрилоханочного давления способствует инфильтрации интерстиция почки иммунокомпетентными клетками, которые в избытке продуцируют цитокины. Учитывая, что при обструкции мочевого тракта в почке экспрессируется ряд рецепторов для цитокинов и факторов роста, можно предположить их ведущую роль в повреждении клеток канальцев, эндотелия почечных капилляров и клубочков при ОУ.

Рост активности ТФР- β_1 является компенсаторным ответом на повреждение почечной ткани при обструкции мочевого тракта. В идеальных условиях кратковременное воздействие ТФР- β_1 ведет к восстановлению структуры поврежденного органа, обеспечивая быструю дифференцировку клеток и ремоделирование тканей. В противном случае, длительная гиперпродукция ТФР- β_1 , например, в случае продолжающейся обструкции, ведет к развитию профибротических эффектов, что ставит под угрозу нормальное функционирование органа [6, 14].

Возможно, после восстановления пассажа мочи, активность склеротических процессов остается высокой, что может быть обусловлено медленной элиминацией клеточного инфильтрата и проявляться сохранением высоких плазменных концентраций профибротического ТФР- β_1 даже через 6 месяцев после лечения.

Обнаруженные разнонаправленные колебания продукции цитокинов при ПМР: повышение ФНО- α и снижения IL-10 в моче и сохранение стабильно высоких концентраций ТФР- β_1 в плазме крови по всей вероятности свидетельствуют о осложненном течении заболевания и развитии рефлюкс-нефропатии (РН). Следовательно, обнаруженные изменения динамики продукции и экскреции изучаемых цитокинов можно считать прогностическими маркерами склеротических изменений при РН. Поскольку уровни ФНО- α в плазме повышались только у больных в период обострения пиелонефрита, представляется логичным объяснить обнаруженные изменения преимущественной выработкой ФНО- α только в период обострения воспалительного процесса. Подтверждением данного предположения являются экспериментальные исследования, свидетельствующие о стимулирующем влиянии различных инфекционных микроорганизмов на

(14)

синтез ФНО- α в клетках канальцев и моноцитах/макрофагах [16, 20].

Снижение концентрации ТФР- β_1 у больных с ХПН, возможно, является следствием уменьшения количества клеток, инфильтрирующих интерстиций почки, уменьшением функционирующих структур органа, способных экспрессировать ТФР- β_1 . Подобные изменения являются прогностическим неблагоприятным признаком и свидетельствуют о завершении процессов нефросклероза.

Направленность продукции цитокинов у больных с ОУ в динамике заболевания может быть определена с помощью цитокинового ВИ. Увеличение ВИ свидетельствует о преобладании процессов воспаления, а снижение ниже нормативной величины указывает на высокую активность процессов фиброгенеза.

Считаем, что полученные сведения необходимо учитывать при определении тактики ведения пациентов с ОУ с позиций современных представлений о патогенезе заболевания и, что особенно важно, при прогнозе отдаленных результатов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Повышение продукции ТФР- β_1 в плазме крови больных с ОУ является показателем активности процессов фиброгенеза.

2. Продукция ФНО- α повышается в случае обострения хронического пиелонефрита.

3. Увеличение экскреции с мочой ФНО- α и снижение экскреции IL-10 при сохранении высоких плазменных концентраций ТФР- β_1 является маркером нефросклероза при рефлюкс-нефропатии.

4. Прогрессирование нефросклероза с трансформацией в ХПН сопровождается снижением концентрации ТФР- β_1 в плазме крови.

5. Колебания воспалительного индекса (ВИ) в динамике заболевания определяют направленность процессов повреждения почечной паренхимы при ОУ у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириллов В.И. Патогенетические основы иммунокорректирующей терапии пиелонефрита у детей: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 212 с.
2. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – С. 26.
3. Фрейдлин И.С. // Иммунология, 1995. – № 3. – С. 44–48.
4. Чузунова О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и постнатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе): дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 245 с.
5. Ярилин А.А. // Иммунология, 1997. – № 5. – С. 7–14.
6. Chevalier R.L. // Semin Nephrol, 1995. – № 15(4). – С. 353–360.
7. Chevalier R.L., Klahr S. // Semin Nephrol. – 1998. – № 18(6). – С. 652–658.
8. Cotton S.A., Gbadegesin R.A., Williams S., et al. // Kidney Int, 2002. – № 61(1). – С. 61–67.
9. Del-Prete G., De Carli M., Almerigogna F., et al. // J. Immunol, 1993. – P. 150. – С. 353–360.
10. Diamond J.R., Ricardo S.D., Klahr S. // Semin Nephrol. – 1998. – № 18(6). – P. 594–602.
11. El-Sherbiny M.T., Mousa O.M., Shokeir A.A., et al. // J. Urol, 2002. – № 168(4 Pt 2). – P. 1798–1800.
12. Freedman A.L., Johnson M.P., Smith C.A., et al. // Lancet, 1999. – № 354 (9176). – P. 374–377.
13. Gordon I., Barkovics M., Pindoria S., et al. // J Am Soc Nephrol, 2003. – № 14(3). – P. 739–744.
14. Klahr S. // Intern Med, 2000. – № 39(5). – P. 355–361.
15. Klahr S., Morrissey J.J. // Semin. Nephrol, 1998. – № 18(6). – P. 622–632.
16. Ninan G.K., Jutley R.S., Eremin O. // J Urol, 1999. – № 162(5). – P. 1739–1742.
17. Noronba I.L., Niemir Z., Stein H., et al. // Nephrol Dial Transplant, 1995. – № 10(6). – P. 775–786.
18. Roth K.S., Koo H.P., Spottswood S.E., et al. // Clin Pediatr, 2002. – № 41(5). – P. 309–314.
19. Silverstein D.M., Travis B.R., Thornhill B.A., et al. // Kidney Int. – 2003. – Vol. 64. – P. 25–35.
20. Tullus K., Escobar-Billing R., Fituri O., Lu Y., et al. // Acta Paediatr, 1997. – № 86(11). – P. 1198–1202.
21. Woolf A.S., Thiruchelvam N. // Adv Ren Replace Ther, 2000. – № 8(3). – P. 157–163.

Khvorostov I.N., Zorkin S.N., Smirnov I.E. Importance of cytokine evaluation in obstructive uropathy in children // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 2(14). – P. 45–49.

1. Increased TFR- β_1 production in blood plasma of patients with obstructive uropathy is an indicator of fibrogenetic activity. 2. FNO- α production is elevated upon exacerbation of chronic pyelonephritis. 3. Increased FNO- α excretion and decreased IL-10 excretion with urine is an indicator of nephrosclerosis in reflux nephropathy. 4. Progressing nephrosclerosis with transformation to HPN is accompanied by decreased TFR- β_1 concentration in blood plasma. 5. Variations of the inflammatory index in the dynamics of disease underlie the processes of renal parenchyma lesions in children with obstructive uropathy.

**Ориентировочная стоимость публикации
рекламных материалов в изданиях ВолГМУ**