

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

УДК 612.017.1-053.2/.6:616.61-002.32-615.838.7

Каладзе Н.Н., Слободян Е.И., Говдалюк А.Л.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, Симферополь, Россия

THE DIFFERENTIAL APPROACH TO THE USE PELOIDOTHERAPY IN CHILDREN WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

Kaladze NN, Slobodian EI, Govdaliuk AL

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of Pediatrics, Physiotherapy and Health Resort. Simferopol, Russia

Санаторно-курортное лечение (СКЛ) – неотъемлемая часть реабилитационных мероприятий у детей, страдающих хроническим пиелонефритом (ХП) [1, 2, 3, 4]. Среди ограниченного числа курортов нефрологического профиля, больным с ХП рекомендованы курорты, специализирующиеся на грязелечении. К таким относятся приморские города Крыма – Евпатория и Саки. Сульфидные иловые грязи приморского типа, характеризуются наиболее высоким содержанием сульфидов и сульфатов (0,21 г и 5,85 г в 100 г грязи) и степенью минерализации грязевого раствора (железа общего – 1,41 г, железа закисного – 0,66 г, железа окисного – 0,75 г, общего сероводорода – 0,25 г, элементарной серы – 0,06 г). В них обнаружено более 13 активных в биологическом отношении микроэлементов, а также разнообразные органические субстраты [5]. Однако, особенности клинических форм ХП, обусловленных исключительно микробно-воспалительным процессом или в сочетании с различными вариантами обструктивных уропатий и дисметаболических расстройств, предполагают дифференцированный подход к назначению грязелечения, основанный на динамике клинических, иммунологических, гормональных, функциональных параметров гомеостаза больных ХП.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование было включено 100 детей, страдающих ХП в возрасте от 6 до 16 лет (в среднем 10,84±3,33 года).

По гендерному составу преобладали девочки, количество которых составило 83 (83%), мальчиков – 17 (17%). Первичным ХП (ПХП) страдало – 15 (15%), вторичным – 85 (85%) обследованных. В структуре вторичного ХП (ВХП) преобладали пациенты с обструктивным вариантом ХП (ВОХП) – 68 (80%) человек, среди них было 15 больных, в анамнезе которых имел место пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР). Пациентов с дисметаболическим вариантом ВХП (ВДХП) было 17 (20% в структуре ВХП). Все пациенты были рандомизированы методом случайных выборок в две группы. Дети 1 группы (основная группа, n=50) получали базисную терапию, включавшую сана-

торно-курортный режим, диету 5, лечебную гимнастику, климатотерапию по I–II режиму, фитотерапию, бальнеотерапию: рапные ванны низкой концентрации 10–20 г/л, температура воды 36–37 °С, длительность 8–10–12 минут, через день. В дополнение к базисной терапии была назначена пелоидотерапия сульфидной иловой грязи Сакского озера: грязь/электрофорез области проекции почек. Электроды накладывались поперечно, плотность тока 0,04–0,06 мА/см², продолжительность 10–12–15 минут в зависимости от возраста. Процедуры проводились через день. На курс 7 процедур. Пациенты 2 группы (группы сравнения, n=50) получали только базисную терапию. Группу контроля (КГ) составили 25 практически здоровых детей.

Комплекс лабораторных исследований включал определение в моче пациентов эпидермального фактора роста (EGF) посредством стандартного набора eBioscience (BenderMedSystems GmbH, Austria), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), трансформирующего фактора роста (TGF-β1), β2 – микроглобулина (β2 – МГ) в сыворотке крови и моче с помощью стандартных наборов «DRGint., Inc», USA). Интерлейкина – 4 (IL-4), интерлейкина – 10 (IL-10), интерлейкина – 17 (IL-17) с помощью стандартных наборов («Вектор Бест», Россия), интерлейкина – 12 (IL-12) посредством стандартного набора (eBioscience, Austria). В сыворотке крови пациентов HumanDiscoidinDomainReceptors (DDR1) с помощью стандартного набора (TSZEliza, USA). Исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи полуавтоматического анализатора StatFax 2100 (USA).

При определении уровней цитокинов в моче с целью стандартизации результатов рассчитывалось соотношение цитокинов к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи.

Статистический анализ результатов проведен с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statisticav. 6.0» (StatSoftInc., USA). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае распределения, отличающегося от нормального, использовались медиана (Me) и

межквартильные интервалы (25-й (Lowquartile – Lq) и 75-й (Upperquartile – Uq)). При сравнении двух независимых признаков использовался критерий Манна-Уитни, при сравнении зависимых – парный критерий Вилкоксона. Оценку статистической связи (корреляции) между отдельными показателями проводили с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов показал, что исследуемые показатели при первом исследовании в 1 и 2 группах статистически не отличались друг от друга ($p > 0,05$). А по сравнению с контролем имели однонаправленные изменения, зависящие от клинической формы ХП.

У пациентов обеих групп, страдающих ПХП, под воздействием проводимого СКЛ, значения провоспалительных цитокинов $uTGF-\beta 1/uCr$, $uIL-17/uCr$, $uIL-12/uCr$ мочи, достоверной динамики не имели, оставаясь в рамках референсных значений до и после лечения. Отличия между группами отсутствовали. Локальные показатели уринарных противовоспалительных $uEGF-1/uCr$, $uIGF-1/uCr$, $uIL-10/uCr$ и $uIL-4/uCr$ группы сравнения в процессе лечения нормализованы не были и при сравнении с контролем и достоверно отличались от одноименных показателей основной группы ($p=0,0322$; $p=0,0017$; $p=0,0503$; $p=0,0500$, соответственно), достигших референсных значений (табл. 1).

У больных ВХП результат первого исследования (до лечения) показал отсутствие должной реакции со стороны $uIGF-1/uCr$, $uEGF/uCr$ и $uIL-4/uCr$ со значимым повышением уровней $uIL-17/uCr$, $uIL-12/uCr$ и $uTGF-\beta 1/uCr$ мочи – свидетельство текущего местного воспалительного процесса с активным фиброгенезом, обусловленного взаимопотенцирующими эффектами этиологического, механического или дисметаболического факторов, несмотря на ранее диагностированную ремиссию ХП.

Исследование уринарных цитокинов у больных ВХП после лечения позволило констатировать сохранение нормальных показателей $uEGF-1/uCr$, $uIGF-1/uCr$, u

$IL-4/uCr$ в результате СКЛ в обеих группах. В основной группе имела место положительная динамика, связанная с достоверным снижением уровня $uTGF-\beta 1/uCr$ мочи ($p=0,0288$), однако без нормализации результатов и значимого отличия от результата группы сравнения. Также, несмотря на выраженное снижение ($p=0,0009$) в основной группе, содержание $uIL-17/uCr$ контрольных значений не достигло и в обеих группах достоверно превышало референсные значения. Вследствие достоверного снижения значения $uIL-12/uCr$ ($p=0,0490$) и $uIL-10/uCr$ ($p=0,0509$) основной группы были нормализованы и имели значимое отличие ($p=0,0089$ и $p=0,0055$, соответственно) от показателей группы сравнения, динамики не имевших (табл. 2).

Изучение рецепторов домена дискоидина 1 (DDR1) – рецепторов тирозинкиназы, активизированных коллагеном, позволило выявить их статистически значимое превышение условной нормы у больных с ВХП. При ВХП в ответ на механическое, динамическое и инфекционное поражение клетки экспрессируют рецепторы DDR1, что способствует интенсификации адгезии, миграции, дифференцировке и созреванию лейкоцитов, продукции ими цитокинов и приводят к индукции воспалительного ответа и профиброгенных эффектов. Подтверждением данного тезиса является полученная при ВХП прямая корреляционная связь между DDR1 и $uTGF-\beta 1/uCr$ мочи – $r=0,58$, $p=0,001$; DDR1 и $uIL-17/uCr$ мочи – $r=0,41$, $p=0,0053$. В процессе СКЛ у больных с ВХП основной группы уровень DDR1 за счет снижения, приближенного к достоверному ($p=0,0567$), достиг уровня нормы – 74,22 (66,72; 90,23) пг/мл, однако без значимого отличия с показателем группы сравнения, оставшимся без динамики достоверно высоким – 82,28 (71,30; 108,6) пг/мл, с уровнем значимости при сравнении с контрольной группой $p=0,0511$. Рецепторы коллагена DDR1 сыворотки крови у больных ПХП находились в пределах референсных значений как до, так и после лечения в обеих группах.

Обструкция мочевыводящих путей – один из наиболее весомых факторов, приводящих к уростазу, наруше-

Таблица 1. Динамика содержания цитокинов мочи больных ПХП (Me (Lq; Uq))

Показатели	1 группа, n=50		2 группа, n=50		Контрольная группа, n=25
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
$uTGF-\beta 1/uCr$ пг/ммоль	2,78 (2,54; 3,15)	2,45 (2,06; 2,81)	2,79 (2,50; 3,01)	2,89 (2,50; 3,01)	2,62 (2,38; 3,15)
$uEGF/uCr$ пг/ммоль	72,26* [^] (64,80; 79,06)	57,16# [^] (52,20; 60,79)	67,97* (58,37; 81,56)	70,7* (60,32; 81,38)	54,75 (49,09; 66,59)
$uIGF1/uCr$ нг/ммоль	0,53* [^] (0,45; 0,62)	0,29# [^] (0,24; 0,31)	0,46* (0,39; 0,59)	0,41*# (0,37; 0,55)	0,30 (0,26; 0,43)
$uIL-7/uCr$ пг/ммоль	0,07 (0,06; 0,09)	0,08 (0,07; 0,09)	0,09 (0,05; 0,11)	0,08 (0,07; 0,09)	0,07 (0,04; 0,08)
$uIL-12/uCr$ пг/ммоль	0,83 (0,72; 1,24)	0,99 (0,89; 1,13)	0,81 (0,68; 1,13)	0,93 (0,79; 1,07)	0,98 (0,84; 1,15)
$uIL-10/uCr$ пг/ммоль	0,97* [^] (0,78; 1,19)	0,42# [^] (0,13; 0,73)	0,89* (0,58; 1,0)	0,77*# (0,58; 0,91)	0,31 (0,19; 0,48)
$uIL-4/uCr$ пг/ммоль	0,21* [^] (0,15; 0,29)	0,18# [^] (0,12; 0,23)	0,22* (0,17; 0,35)	0,22*# (0,19; 0,29)	0,016 (0,09; 0,25)

Примечание: * уровень значимости при сравнении исходного значения с контрольной группой, $p < 0,05$.

уровень значимости при сравнении 1 и 2 групп, $p < 0,05$

[^] уровень значимости при сравнении до и после лечения, $p < 0,05$

Таблица 2. Динамика содержания цитокинов мочи больных ВХП (Me (Lq; Uq))

Показатели	1 группа, n=50		2 группа, n=50		Контрольная группа, n=25
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
uTGF- β 1/uCr пг/ммоль	3,46** [^] (2,77; 5,51)	3,11** [^] (2,71; 3,82)	3,51* (2,88; 4,99)	3,53* (2,98; 4,78)	2,62 (2,38; 3,15)
uEGF /uCr пг/ммоль	56,54 (50,51; 76,61)	59,06 (51,23; 67,41)	57,89 (43,37; 67,19)	57,92 (47,90; 69,30)	54,75 (49,09; 66,59)
uIGF-1/uCr нг/ммоль	0,28 (0,19; 0,41)	0,31 (0,25; 0,39)	0,23 (0,16; 0,37)	0,26 (0,19; 0,38)	0,30 (0,26; 0,43)
u IL-17/uCr пг/ммоль	0,16** [^] (0,07; 0,19)	0,10** [^] (0,07; 0,14)	0,14* (0,09; 0,21)	0,13* (0,09; 0,19)	0,07 (0,04; 0,08)
u IL-12/uCr пг/ммоль	1,34** [^] (0,99; 1,68)	1,07* [#] (0,99; 1,23)	1,34* (1,05; 1,71)	1,30* [#] (1,04; 1,55) [#]	0,98 (0,84; 1,15)
u IL-10/uCr пг/ммоль	0,74** [^] (0,26; 1,00)	0,45* [#] (0,32; 0,67)	0,70* (0,22; 0,89)	0,73* [#] (0,34; 0,90)	0,31 (0,19; 0,48)
u IL-4/uCr пг/ммоль	0,19 (0,13; 0,28)	0,19 (0,10; 0,24)	0,21 (0,17; 0,28)	0,20 (0,15; 0,26)	0,16 (0,09; 0,25)

Примечание: * уровень значимости при сравнении исходного значения с контрольной группой, $p < 0,05$.

уровень значимости при сравнении 1 и 2 групп, $p < 0,05$

[^] уровень значимости при сравнении до и после лечения, $p < 0,05$

ниям гемодинамики и ишемии почечной ткани, что приводит к повреждению клеток канальцев и интерстиция при ВОХП. При ВДХП поражение почек вызывают различные продукты нарушенного обмена веществ, вследствие их накопления в паренхиме почек, а нестабильность мембранных структур определяет нарушения функционирования тубулярных эпителиоцитов, расположенных в отделах наивысшей ионной концентрации интерстициальной ткани почек. Несмотря на различие неспецифических этиологических факторов при ВХП, в обоих случаях происходит активация иммунных клеток, тубулярного эпителия, макрофагов с последующей продукцией про- и противовоспалительных цитокинов. Поэтому далее динамику иммунных показателей рассматривали с учетом наличия обструктивной уропатии или дисметаболических расстройств, лежащих в основе ВХП.

Так, значения uEGF/uCr, uIGF-1/uCr и uIL-4/uCr мочи больных с ВОХП от показателей контроля отличий не имели как до, так и после лечения.

Изначально высокие значения uIL-17/uCr и uIL-12/uCr, несмотря на положительную достоверную динамику ($p = 0,0504$, $p = 0,0133$, соответственно), характерную для основной группы, нормальных значений не достигли и остались значимо повышенными в обеих группах. Исключение составил uIL-10/uCr основной группы, который был нормализован и достиг референсного значения. Показатель uTGF- β 1/uCr имел лишь тенденцию к снижению без отличий с результатом группы сравнения, что отображено в таблице 3.

Положительная динамика со стороны цитокинов группы сравнения отсутствовала: уровни uTGF- β 1/uCr, uIL-17/uCr, uIL-12/uCr и uIL-10/uCr оставались значимо повышенными с достоверным отличием последних трех от результатов основной группы ($p = 0,0228$, $p = 0,0340$ и $p = 0,0071$, соответственно).

Среди пациентов с ВОХП наиболее выраженные патологические изменения как до, так и после лечения были характерны больным, в анамнезе которых имел место ПМР – не удалось достичь значимых результатов ни по

одному из рассматриваемых показателей. Не исключением был и DDR1, который оставался значительно выше контрольных цифр в обоих исследованиях обеих групп.

Из представленной таблицы 4 видно, что уровни цитокинов мочи у больных с ВДХП при первом исследовании у больных 1 группы и у больных 2 группы статистически не отличались друг от друга ($p > 0,05$). Для обеих групп было характерно значимое повышение уровней uIGF-1/uCr, uIL-17/uCr и uIL-12/uCr мочи. Данные исследования, проведенного после лечения, свидетельствуют о нормализации вышеуказанных показателей в основной группе вследствие их значимого снижения ($p = 0,0511$, $p = 0,0504$, $p = 0,0133$, соответственно). uIL-17/uCr основной группы после лечения помимо достижения референсных значений имел достоверное отличие от показателя группы сравнения, $p = 0,0450$. В группе сравнения уровни uIGF-1/uCr, uIL-17/uCr и uIL-12/uCr оставались значимо повышенными (табл. 4).

Маркер рецепторов коллагена DDR1 у больных с ВОХП, нормализован не был и оставался значимо высоким как в основной (83,98 (70,12; 93,47), $p = 0,03295$ в сравнении с контрольной группой), так и в группе сравнения -93,60 (73,45; 108,93), $p = 0,0169$. Уровень DDR1 у детей, страдающих ВДХП, находился в пределах нормы до и после СКЛ в обеих группах.

Изучение β 2-МГ сыворотки крови и мочи – маркера гломерулярных и тубулярных повреждений при ХП, выявило отсутствие данных нарушений у детей с ПХП и отсутствие какой-либо динамики в процессе СКЛ в обеих группах, что свидетельствует о сохранных тубулярных и гломерулярных функциях у этой категории больных. Уровень β 2-МГ сыворотки крови составил 1,39 (0,95; 2,07) мкг/мл, $p = 0,706$; мочи – 0,095 (0,01; 0,84) мкг/мл, $p = 0,107$ (по отношению к КГ).

При изучении влияния нарушений уродинамики и дисметаболических расстройств на содержание β 2-МГ, было установлено, что у детей, больных ВОХП, отмечались достоверно высокие уровни β 2-МГ в изучаемых биологических жидкостях. В процессе СКЛ у пациентов с

Таблица 3. Динамика содержания цитокинов мочи больных с ВОХП (Ме (Lq; Uq))

Показатели	1 группа, n=50		2 группа, n=50		Контрольная группа, n=25
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
uTGF-β1 /uCr пг/ммоль	3,34* (2,88; 5,67)	3,11* (2,44; 4,09)	3,61* (3,0; 4,82)	3,99* (2,92; 4,95)	2,62 (2,38; 3,15)
uEGF /uCr пг/ммоль	56,64 (50,51; 70,36)	59,00 (50,82; 66,46)	57,76 (43,37; 67,19)	51,83 (44,73; 68,32)	54,75 (49,09; 66,59)
uIGF-1/uCr нг/ммоль	0,30 (0,20; 0,37)	0,31 (0,26; 0,39)	0,28 (0,18; 0,45)	0,29 (0,21; 0,45)	0,30 (0,26; 0,43)
u IL-17/uCr пг/ммоль	0,17*^ (0,07; 0,23)	0,09*^# (0,08; 0,14)	0,11* (0,09; 0,21)	0,13*# (0,09; 0,18)	0,07 (0,04; 0,08)
u IL-12/uCr пг/ммоль	1,35* (0,96; 1,68)	1,11*^# (1,0; 1,24)	1,34* (1,05; 1,7)	1,31*# (1,04; 1,55)	0,98 (0,84; 1,15)
u IL-10/uCr пг/ммоль	0,81*^ (0,33; 1,06)	0,51*^# (0,25; 0,69)	0,74* (0,26; 1,05)	0,77*# (0,51; 0,91)	0,31 (0,19; 0,48)
u IL-4/uCr пг/ммоль	0,19 (0,13; 0,29)	0,18 (0,11; 0,24)	0,21 (0,17; 0,26)	0,20 (0,15; 0,26)	0,16 (0,09; 0,25)

Примечание: * уровень значимости при сравнении исходного значения с контрольной группой, p<0,05.

уровень значимости при сравнении 1 и 2 групп, p<0,05

^ уровень значимости при сравнении до и после лечения, p<0,05

Таблица 4. Динамика содержания цитокинов мочи больных с ВДХП (Ме (Lq; Uq))

Показатели	1 группа, n=50		2 группа, n=50		Контрольная группа, n=25
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
uTGF-β1/uCr пг/ммоль	3,29 (2,74; 4,41)	2,80 (2,40; 3,31)	3,38 (2,76; 3,78)	3,31 (2,95; 4,39)	2,62 (2,38; 3,15)
uEGF /uCr пг/ммоль	61,61 (50,56; 91,74)	65,76 (56,77; 73,86)	64,62 (50,56; 82,14)	66,32 (66,21; 80,11)	54,75 (49,09; 66,59)
uIGF-1/uCr нг/ммоль	0,52*^ (0,38; 0,69)	0,39^ (0,23; 0,47)	0,49* (0,37; 0,65)	0,45* (0,34; 0,63)	0,30 (0,26; 0,43)
u IL-17/uCr пг/ммоль	0,11*^ (0,08; 0,19)	0,08^# (0,06; 0,095)	0,18* (0,09; 0,20)	0,16*# (0,12; 0,22)	0,07 (0,04; 0,08)
u IL-12/uCr пг/ммоль	1,28*^ (1,16; 1,68)	1,01^ (0,77; 1,09)	1,35* (1,03; 1,79)	1,23* (1,00; 1,28)	0,98 (0,84; 1,15)
u IL-10/uCr пг/ммоль	0,31 (0,20; 0,67)	0,42 (0,33; 0,57)	0,39 (0,22; 0,65)	0,41 (0,35; 0,66)	0,31 (0,19; 0,48)
u IL-4/uCr пг/ммоль	0,17 (0,08; 0,25)	0,19 (0,09; 0,24)	0,19 (0,08; 0,29)	0,017 (0,09; 0,25)	0,16 (0,09; 0,25)

Примечание: * уровень значимости при сравнении исходного значения с контрольной группой, p<0,05.

уровень значимости при сравнении 1 и 2 групп, p<0,05

^ уровень значимости при сравнении до и после лечения, p<0,05

ВОХП обеих групп значения β2-МГ сыворотки крови были нормализованы: 1,41 (1,01; 1,84) мкг/мл – 1 группа и 1,53 (1,22; 2,04) мкг/мл – 2 группа без отличий между показателями до и после лечения. Но, в отличие от группы сравнения, динамика основной группы более значима и достоверна (p=0,0027). β2-МГ мочи не достиг значений КГ ни в одной из групп, несмотря на то, что его снижение было достоверным в обеих (p=0,0015 и p=0,0423, соответственно) и составил 0,12 (0,04; 0,66) мкг/мл, p=0,0287 в 1 группе и 0,39 (0,06; 1,11) мкг/мл, p=0,0032 – во 2 группе. Показатели β2-МГ мочи после лечения имели достоверные (p=0,0487) отличия между 1-й и 2-й группой вследствие более выраженной положительной

динамики основной группы. Детальный анализ позволил выявить повышенный уровень (p=0,041) β2-МГ у больных ВОХП преимущественно за счет пациентов с ПМР – 2,46 (1,44; 3,03) мкг/мл, с уровнем значимости при сравнении с КГ p=0,0017. Именно пациенты с ПМР имели наиболее выраженные патологические сдвиги и со стороны β2-МГ мочи – 0,45 (0,09; 0,900) мкг/мл (p=0,0112). Динамика β2-МГ больных ВОХП на фоне ПМР не позволила достичь нормальных показателей ни в сыворотке крови, ни в моче обеих групп, несмотря на то, что в основной группе была более выражена, а в случае с β2-МГ мочи даже достоверна (p=0,0511), но без отличия от результата, полученного в группе сравнения.

У пациентов, страдающих ВДХП, значение β 2-МГ сыворотки крови обеих групп оставалось в процессе лечения в пределах нормы. Уровень β 2-МГ мочи основной группы в результате СКЛ был нормализован и составил 0,11 (0,03; 0,66) мкг/мл, чему способствовало его достоверное снижение ($p=0,0117$).

Таким образом, в результате комплексного СКЛ с применением курса грязь/электрофореза на область проекции почек №7 у детей, страдающих ПХП, были значимо снижены и нормализованы локальные показатели провоспалительных интерлейкинов uIL-10/uCr, uIL-4/uCr мочи, что свидетельствовало о формировании в процессе лечения адекватной противоинфекционной защиты, возможно с последующим усилением реакций антителозависимых цитотоксичности и фагоцитоза [6, 7]. А достоверное снижение уринарных uIGF-1/uCr и uEGF/uCr, свидетельствует о формировании адекватной репаративной реакции клеток почечных канальцев в условиях отсутствия острого воспалительного процесса. Изменения цитокинового статуса мочи у пациентов с ПХП основной группы свидетельствует о выраженном иммуномодулирующем эффекте реабилитационных мероприятий с применением курса пелоидотерапии посредством грязь/электрофореза на область проекции почек № 7.

В группе сравнения их уровни оставались значимо высокими – свидетельство иммунологической активности, приводящей к подавлению воспалительного процесса, но невозможности его устранения и поэтому трансформации в персистирующее состояние. А остающиеся высокими по сравнению с КГ значения IGF-1 и EGF группы сравнения являются признаком высокой интенсивности митотических и репаративных процессов в тубулоинтерстиции, что, в конечном итоге, может привести к активному фиброгенезу посредством механизмов, участвующих в активации почечных интерстициальных фибробластов, индукции тубулярной атрофии, перепроизводству воспалительных факторов и повреждению сосудов [8, 9].

В результате проведенного исследования было выявлено, что у детей, страдающих ВХП, эффективность санаторно-курортных реабилитационных мероприятий с применением грязь/электрофореза на область проекции почек, зависит от особенностей процесса, лежащего в основе вторичности ХП и исходных нарушений. Так, у больных с ВОХП провоспалительные uIL-17/uCr и uIL-12/uCr уменьшились, но не нормализовались. Количество TGF- β 1 было без динамики, оставаясь значимо высоким, что наряду с оставшимися в процессе лечения высокими показателями рецептора коллагена DDR1, свидетель-

ствовало о сохраняющейся профибротической направленности иммунных сдвигов как до, так и после СКЛ. И, не смотря имевшую место нормализацию uIL-10/uCr мочи, иммунологический дисбаланс ликвидирован не был. И, тем не менее, уринарные uIL-17/uCr, uIL-12/uCr и uIL-10/uCr имели весомые отличия от результатов, полученных в группе сравнения, где пелоидотерапия не применялась. Пациенты, страдающие ВОХП, имели нормализацию β 2-МГ сыворотки крови (за исключением ПМР), но β 2-МГ мочи, несмотря на положительную динамику, нормализован не был, что свидетельствует о серьезном тубулоинтерстициальном повреждении и недостаточной эффективности проведенного курса терапии. В группе с ВОХП на фоне ПМР имела место лишь положительная тенденция без значимой динамики и нормализации результатов. Вероятно, курс комплексного СКЛ с грязь/электрофорезом на область проекции почек №7, является недостаточным при хроническом течении обструктивного пиелонефрита вследствие невозможности ликвидации обструкции мочевых путей, приводящей к выраженной экспрессии рецепторов для цитокинов, обуславливающих повреждение тубулоинтерстиция и поддерживающих иммунологический дисбаланс.

Напротив, пациенты, страдающие ВДХП, в результате лечения с включением в СКЛ грязь/электрофореза на область проекции почек имели нормализацию уровней уринарных цитокинов uIGF-1/uCr, uIL-17/uCr, uIL-12/uCr и восстановление тубулярных функций, свидетельством чего явилось значимое снижение и нормализация уровня β 2-МГ мочи. Данную эффективность возможно связать со свойствами лечебной грязи, потенцированными действием гальванического тока, основанными на выведении различных продуктов нарушенного обмена веществ и снижением их концентрации в паренхиме почек; атиоксидантным эффектом и уменьшением нестабильности мембранных структур [10, 11], определяющих нарушения функционирования тубулярных эпителиоцитов, расположенных в отделах наивысшей ионной концентрации.

Выводы

Таким образом, СКЛ с включением грязь/электрофореза на область проекции почек № 7 эффективно в лечении пациентов с первичным ХП и дисметаболическим вариантом ВХП, поскольку протекает без бальнеореакций и способствует достижению у них не только клинической, но и лабораторной ремиссии. Менее эффективно при обструктивном ВХП, поскольку не ликвидирует иммунологический дисбаланс и нецелесообразно при обструктивном ХП на фоне ПМР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Хан М.А., Новикова Е.В. Медицинская реабилитация детей с хроническим пиелонефритом. Вестник восстановительной медицины. 2012; 5: 28-30.
2. Неймарк А.И., Сульдина А.П. Немедикаментозные методы в лечении хронического пиелонефрита. Опыт применения пелоидотерапии. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014; 3:44-48.
3. Шведунова Л.Н., Демина С.В., Чалая Е.Н. Восстановительное лечение хронического пиелонефрита у детей с экологоотягощенным анамнезом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2014; 5: 26-29. PMID: 25536755.
4. Завгородудко Т.И., Завгородудко В.Н., Сидоренко С.В., Чаков В.В. Возможности пелоидотерапии в реабилитации детей с дисметаболической нефропатией, осложненной инфекцией мочевой системы. Дальневосточный медицинский журнал. 2011; 4: 54-56.
5. Хохлов В.А., Тютюнник Е.В. Применение преформированных гидроминеральных ресурсов Крыма. В кн.: Научная летопись Сакского озера (сборник аннотированных статей, изданных с 1828 по 2001 г.г.). – Симферополь; 2001. – С. 133-141.
6. Буряк В.Н., Бабич В.Л. Характер общей иммунологической резистентности у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом. Современная педиатрия. 2014; 2(58): 111-115; doi:10.15574/SP.2014.58.111.
7. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002; 1(1)9–17
8. Tang J., Liu N., Tolbert E. et al. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury. Am J Pathol. 2013 Jul; 183(1): 160-172. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.04.005.
9. Tang J, Liu N, Zhuang S. Role of epidermal growth factor receptor in acute and chronic kidney injury. Kidney Int. 2013 May; 83(5): 804-810.
10. Бадалов Н.Г., Крикорова С.А. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2012; 3: 50-54. PMID: 23113372
11. Коберник А.А., Кравченко И.А., Сивко А.И., Шкрятко Ю.М. Активность каталазы и протеазы в пелоидах хуляницкого лимана и Сакского озера. Medical science, pharmacology. 2012: 79.

REFERENCES:

1. Khan MA, Novikova EV. [Medical rehabilitation of children with chronic pyelonephritis]. *Vestnikvosstanovitel'noimeditsiny*. 2012; (5):28-30. (in Russ.)
2. Neimark AI, Sul'dina AP. [The use of non-medicamental methods for the treatment of chronic pyelonephritis]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2014; (3):44-48. (inRuss.)
3. Shvedunova LN, Demina SV, Chalaia EN. [The rehabilitative treatment of chronic pyelonephritis in the children having an environmentally burdened medical history]. *Voprosykurortologii, fizioterapii i lechebnoifizkultury*. 2014;(5):26-29. (inRuss.). PMID: 25536755
4. ZavgorudkoП., ZavgorudkoVN, SidorenkoSV, ChakovVV. [Peloidtherapy in rehabilitation of children with dysmetabolic nephropathy, complicated urinary system infection]. *Dal'nevostochnyimeditsinskiizhurnal*. 2011;(4):54-56. (inRuss.)
5. Khokhlov VA, Tyutyunnik EV. *Primeneniepreformirovannykhgidromineral'nykhresursovKryma*. In: *Nauchnayaletopis' Saksagogoozera (sbornikannotirovannykhstatei, izdannykh s 1828 po 2001 g.g.)*. [The use of preformed Crimean hydro resources. In the book . Scientific annals of Saki Lake (annotated collection of articles published from 1828 to 2001 yy). Simferopol'; 2001. P.133-141. (in Russ.)
6. Buryak V.N., Babich V.L. *Kharakterobshcheimmunologicheskoi rezistentnosti u detei s khronicheskimneobstruktivnympielonefritom*[The nature of the general immunological resistance in children with chronic obstructive pyelonephritis]. *Sovremennayapediatriya*. 2014;2(58):111-115; doi10.15574/SP.2014.58.111
7. Simbirtsev A.S. *Tsitokiny – novayasistemaregulyatsiizashchitnykhreaktsiiorganizma*. [Cytokines - a new system of regulation of the body's defensive reactions]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002; 1(1)9–17
8. Tang J., Liu N., Tolbert E. et al. *Sustainedactivationof EGFR triggersrenalfibrogenesisafteracutekidneyinjury*. *Am J Pathol*.2013 Jul; 183(1): 160-172.
9. Tang J, Liu N, Zhuanq S. *Roleof epidermal growth factor receptorinacuteandchronickidneyinjury*. *KidneyInt*.2013 May; 83 (5): 804-810.
10. Badalov NG, Krikorova SA. [Peloid therapy: the theoretical and practical aspects, problems and prospects of its development]. *Voprosykurortologii, fizioterapii i lechebnoifizicheskoj kultury*. 2012. (3):50-54. (in Russ.) PMID: 23113372
11. KobernikAA, KravchenkoIA, SivkoAI, ShkryabkoYuM. *Aktivnost' katalazyiproteazyvpeloidakhkuyal'nitskogolimanaiSaksagogoozera*. [The activity of catalase and protease in peloids of Kuyalnik Estuary and Saki Lake]. *Medicalscience, pharmacology*. 2012: 79 (inRuss.)

РЕЗЮМЕ

У детей, страдающих первичным хроническим пиелонефритом (ХП), в результате санаторно-курортного лечения с применением курса пелоидотерапии посредством грязи/электрофореза на область проекции почек № 7, были значимо снижены и нормализованы локальные показатели уринарных uIGF-1/uCr, uEGF/uC, uIL-10/uCr и uIL-4/uCr, что свидетельствует о формировании адекватной репаративной реакции клеток почечных канальцев в условиях отсутствия острого воспалительного процесса. У больных с вторичным обструктивным ХП провоспалительные uIL-17/uCr и uIL-12/uCr значимо уменьшились, но не нормализовались. Значение uTGF-β1/uCr стало без динамики, что наряду с высокими показателями рецептора коллагена DDR1 свидетельствовало о сохраняющейся профибротической направленности иммунных сдвигов как до, так и после СКЛ. β2-МГ сыворотки крови (за исключением больных с ПМР) достиг референсных значений, но β2-МГ мочи, несмотря на положительную динамику, нормализован не был, что свидетельствует о серьезном тубулоинтерстициальном повреждении и недостаточной эффективности проведенного курса терапии. В группе с вторичным обструктивным ХП на фоне ПМР имела место лишь положительная тенденция без значимой динамики и нормализации результатов. Пациенты, страдающие ХП на фоне дисметаболической нефропатии, в результате лечения имели нормализацию уровней уринарных цитокинов uIGF-1/uCr, uIL-17/uCr, uIL-12/uCr и восстановление тубулярных функций, свидетельством чего явилось значимое снижение и нормализация уровня β2-МГ мочи. Таким образом, санаторно-курортного лечения с включением в комплекс грязи/электрофореза на область проекции почек № 7 эффективно в лечении пациентов с первичным и дисметаболическим вариантом вторичного хронического пиелонефрита. Недостаточно эффективно при обструктивном ХП, поскольку не ликвидирует иммунологический дисбаланс и нецелесообразно при обструктивном ХП на фоне ПМР.

Ключевые слова: дети, хронический пиелонефрит, санаторно-курортное лечение, цитокиновый профиль мочи, рецепторы коллагена, β2-микроглобулин.

ABSTRACT

Children with chronic pyelonephritis (CP) had a sanatorium-resort care with mud electrophoresis rate on the kidney area projection №7. By patients with primary chronic pyelonephritis were normalized urine indicators uIGF-1/uCr, uEGF/uC, uIL-10/uCr and uIL-4/uCr as a result. This indicates the formation of an adequate reparative cells reaction of the renal tubules in the absence of an acute inflammatory process. By patients with secondary obstructive CP proinflammatory indicators uIL-17/uCr and uIL-12/uCr decreased significantly, but didn't normalize. uTGF-β1/uCr number didn't show any dynamic, remaining significantly high. DDR1 collagen receptor indicators remained strong – this is an evidence of persistent profibrotic focus of immune shifts before and after the spa treatment. β2-MG serum (except vesicoureteral reflux group) reached the reference value. Urine indicator β2-MG had a positive trend, but has not been normalized. This indicates a serious tubulointerstitial damage and lack of effectiveness of a course of therapy. In the group with secondary obstructive CP on the background of vesicoureteral reflux took place only a positive trend without significant dynamics and normalization of results. Patients with CP on the background of current dismetabolic nephropathy had normal levels of urinary cytokines uIGF-1/uCr, uIL-17/uCr, uIL-12/uCr and restoration of tubular functions as a result of the treatment. Evidence of this was significant reduction and normalization of the β2-MG urine level. Thus, the sanatorium-resort care including mud electrophoresis complex on the kidney area №7 projection is effective by treating patients with primary and secondary dismetabolic variant of chronic pyelonephritis. This treatment is not enough effective by obstructive CP, because it does not eliminate the immunological imbalance. Also it is impractical in obstructive CP on the background of the vesicoureteral reflux.

Keywords: children, chronic pyelonephritis, sanatorium-resort care, urinary cytokine profile, collagen receptors, β2-microglobulin.

Контакты:

Слободян Е.И.

E-mail: elenaslobod@gmail.com