

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 согласительный документ по атопическому 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. Izuhara 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. Srping 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 зависимость между высокими уровнями трансформирующего фактора роста-бета-1 и уровнями мочевины, креатинина, выраженностью нефросклероза. Обнаружено, что сывороточные концентрации 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 уропатиям (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 про-

цессах 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 уропатией.

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 нерефлюксирующим 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 “функциональной” 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. мин., $t = -4^\circ C$ в течение 10 минут. Полученная плазма крови хранилась при $-20^\circ C$ 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 2В (рис. 2) содержание ТФР-β₁ 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-β₁ были наиболее повышенными (в 4,1 раза). У больных 3-й группы увеличение уровней ТФР-β₁ в 2,5 ($P < 0,05$) раза было обнаружено только в подгруппе 3В (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-β₁ 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 ФНОб, 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-β₁ в плазме крови оставалось выше контрольных значений в 1,7 раза ($P < 0,05$), концентрации ФНОб существенно не изменялись.

Через 6 месяцев у больных с РН было отмечено дальнейшее увеличение экскреции ФНОб 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 мочевины ($r = 0,649$; $P < 0,05$), креатинина ($r = 0,625$; $P < 0,05$), ТФР-β₁ ($r = 0,626$; $P < 0,05$) 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 ХГПН 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-β₁ ($r = 0,530$; $P < 0,05$) и потерей массы функционирующей паренхимы ($r = 0,530$; $P < 0,05$). Причем у детей с далеко зашедшими стадиями ХГПН обнаружилась значимая обратная корреляция степени почечной недостаточности и снижением концентраций ТФР-β₁ ($r = -0,744$; $P < 0,05$) практически до контрольных значений.

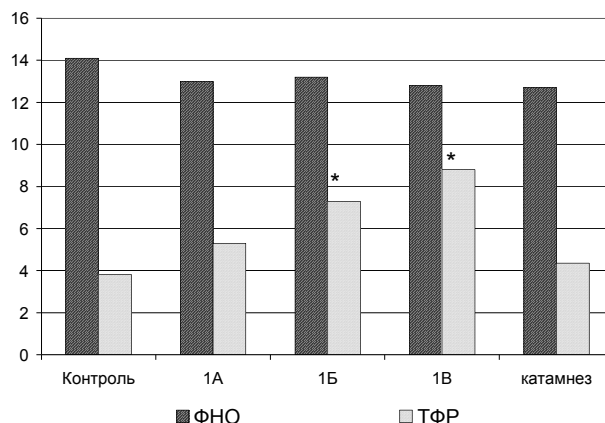


Рис. 1. Динамика средних концентраций ФНО-альфа (pg/ml) и ТФР-бета-1 (ng/ml) в сыворотке крови у больных пузырно-мочеточниковым рефлюксом: 1А–ПМР 1–2-й степени; 1Б–ПМР 3-й степени; 1В–ПМР 4–5-й степени, * – $P < 0,05$.

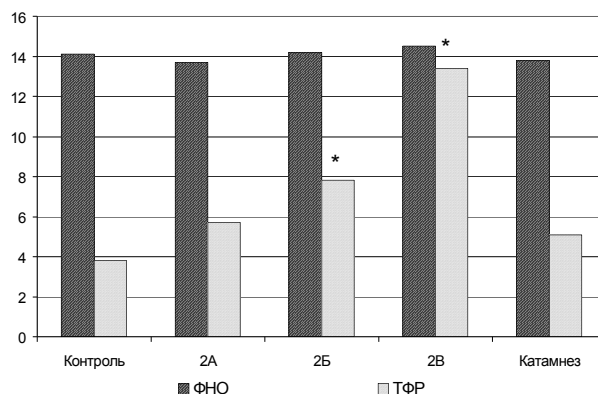


Рис. 2. Динамика средних концентраций ФНО-альфа (pg/ml) и ТФР-бета-1 (ng/ml) в плазме крови у больных мегауретером: 2А – двусторонний необструктивный мегауретер; 2Б – односторонний обструктивный мегауретер; 2В – двусторонний обструктивный мегауретер, * – $P < 0,05$.

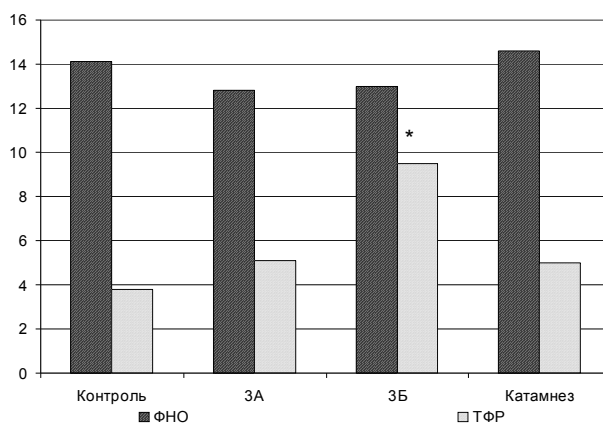


Рис. 3. Динамика средних концентраций ФНО-альфа (pg/ml) и ТФР-бета-1 (ng/ml) в плазме крови у больных гидронефрозом: 3А – гидронефроз 2-й стадии; 3Б – гидронефроз 3-й стадии; * – $P < 0,05$.

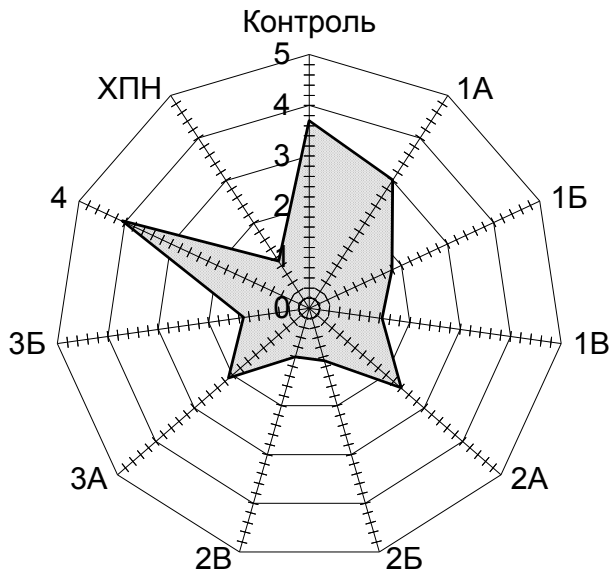


Рис. 4. Динамика воспалительного индекса (ВИ) у больных с обструктивными уропатиями в зависимости от нозологии и стадии заболевания:

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 $\text{ФНО}\alpha/\text{ТФР-}\beta_1$ 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 $\text{ТФР-}\beta_1$ является компенсаторным ответом на повреждение почечной ткани при обструкции мочевого тракта. В идеальных условиях кратковременное воздействие $\text{ТФР-}\beta_1$

ведет к восстановлению структуры поврежденного органа, обеспечивая быструю дифференцировку клеток и ремоделирование тканей. В противном случае, длительная гиперпродукция $\text{ТФР-}\beta_1$, 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 $\text{ТФР-}\beta_1$ даже через 6 месяцев после лечения.

Обнаруженные разнонаправленные колебания продукции цитокинов при ПМР: повышение $\text{ФНО-}\alpha$ и снижения IL-10 в моче и сохранение стабильно высоких концентраций $\text{ТФР-}\beta_1$ в плазме крови по всей вероятности свидетельствуют о осложненном течении заболевания и развитии рефлюкс-нефропатии (РН). Следовательно, обнаруженные изменения динамики продукции и экспрессии изучаемых цитокинов можно считать прогностическими маркерами склеротических изменений при РН. Поскольку уровни $\text{ФНО-}\alpha$ в плазме повышались только у больных в период обострения пиелонефрита, представляется логичным объяснить обнаруженные изменения преимущественной выработкой $\text{ФНО-}\alpha$ только в период обострения воспалительного процесса. Подтверждением данного предположения являются экспериментальные исследования, свидетельствующие о стимулирующем влиянии различных инфекционных микроорганизмов на синтез $\text{ФНО-}\alpha$ в клетках канальцев и моноцитах/макрофагах [16, 20].

Снижение концентрации $\text{ТФР-}\beta_1$ у больных с ХПН, возможно, является следствием уменьшения количества клеток, инфильтрирующих интерстиций почки, уменьшением функционирующих структур органа, способных экспрессировать $\text{ТФР-}\beta_1$. 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-β₁ 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-β₁ является маркером нефросклероза при рефлюкс-нефропатии.
4. Прогрессирование нефросклероза с трансформацией в ХПН сопровождается снижением концентрации ТФР-β₁ 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. Чугунова 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-β₁ production in blood plasma of patients with obvtrective 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. Iroggressing nephrosclerosis with transformation to HPN is accompanied by decreased TFR-β₁ 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

Характер	Однократно	Дубль	Год	Др. скидки
Журнал: 4-я стр. цветной обл.	10000	18000	32000	св. 50000 – дополни- тельно 5 %
Журнал: 3-я стр. цветной обл.	6000	10800	19200	
Журнал: 1-я стр. цветной вкл.	4000	7200	12800	
Журнал: 1 стр. ч/б	3000	5400	9600	
Журнал: 1/2 стр. ч/б.	1600	2900	5100	
Журнал: 1/3 стр. ч/б.	1000	1800	3200	
Руководства, монографии, уч. пособия для студентов и врачей: ч/б стр. и цветн. обл.	По договоренности в зависимости от тиража и вида издания			