

УДК [616.61-002.2+616.617-008.17]-053.2-07:616.631-078:57.083.3

Н.І. Макєєва¹, О.О. Морозова¹, Р.І. Макаренко², І.А. Туренко^{3,4}

Рівень біологічних маркерів запалення (IL-6, IL-8) у сечі дітей з хронічним пієлонефритом та везико-уретеральним рефлюксом

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²КЗОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16», Україна

³Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала, Україна

⁴Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.1(89):80-83; doi 10.15574/SP.2018.89.80

Везико-уретеральний рефлюкс (ВУР) — це ретроградне закидання сечі із сечового міхура у сечовід. Одне з провідних місць серед нефропатій у дітей належить пієлонефриту, у виникненні якого велике значення мають вроджені аномалії сечових шляхів, у тому числі й ВУР. Нефросклероз на тлі ВУР формується у 30–60% хворих і призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25–60% пацієнтів.

Мета — визначення клінічного значення рівнів сечової екскреції біологічних маркерів запалення (IL-6, IL-8) у дітей з хронічним пієлонефритом та ВУР.

Матеріали і методи. Досліджено 54 дитини з ВУР III–V ступеня після ендоскопічної корекції у періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту. У дітей у добовій сечі методом імуноферментного аналізу визначали рівень екскреції IL-6 і IL-8 за допомогою наборів фірми «Вектор-Бест» (Росія), відповідно до інструкцій виробника.

Результати. У пацієнтів з ВУР без ознак рубцювання ниркової паренхіми підвищення рівнів сечової екскреції IL-6, IL-8 відбиває латентний перебіг пієлонефриту. Псевдонормалізація рівня сечової екскреції IL-6 та IL-8 у пацієнтів з ВУР та ознаками формування нефросклерозу є додатковим підтвердженням розвитку та прогресування рубцювання ниркової паренхіми.

Висновки. Рівні екскреції із сечею біомаркерів запалення IL-6 та IL-8 можуть бути використані в якості маркерів перебігу запального процесу та розвитку рубцювання паренхіми нирок у дітей з ВУР.

Ключові слова: везико-уретеральний рефлюкс, діти, рубцювання ниркової паренхіми, IL-6, IL-8.

Inflammatory biomarker (IL-6, IL-8) levels in the urine of children with chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux

N. Makieieva¹, O. Morozova¹, R. Makarenko², I. Turenko^{3,4}

¹Kharkiv Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Communal Health Protection Institution «Kharkiv City Clinical Children's Hospital №16», Kharkiv, Ukraine

³Shapoval Regional Clinical Centre of Urology and Nephrology, Kharkiv, Ukraine

⁴Kharkiv National Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Vesicoureteral reflux (VUR) is a retrograde flow of urine from the bladder back into the ureters. One of the leading positions among nephropathy in children is occupied by pyelonephritis, in origin of which congenital anomalies of the urinary tract, including VUR, play the great role. Nephrosclerosis on the background of VUR is formed in 30–60% of patients and leads to the development of the terminal stage of chronic renal insufficiency in 25–60% of patients.

Objective: to determine the clinical relevance of urinary excretion of inflammatory biomarkers (IL-6, IL-8) in children with chronic pyelonephritis and VUR.

Material and methods. In total 54 children with VUR grade III–V after endoscopic correction in the stage of clinical and laboratory remission of pyelonephritis were studied. The IL-6 and IL-8 excretion using «Vektor-Best» test kit (Russia) according to the manufacturer's instruction was determined in the 24-hour collection urine of children applying ELISA test.

Results. In patients with VUR and no evidences of the renal parenchyma scarring, the increased IL-6, IL-8 urinary excretion reflects the latent course of pyelonephritis. Pseudonormalization of the IL-6 and IL-8 urinary excretion in patients with VUR and signs of nephrosclerosis formation appears to be an additional confirmation of the development and progression of the renal parenchyma scarring.

Conclusions. Levels of the urinary excretion of inflammatory biomarkers IL-6 and IL-8 may be used as markers for the inflammatory process and the development of kidney scarring in children with VUR.

Key words: vesicoureteral reflux, children, renal parenchyma scarring, IL-6, IL-8.

Уровень биологических маркеров воспаления (IL-6, IL-8) в моче детей с хроническим пиелонефритом и везико-уретеральным рефлюксом

Н.И. Макеева¹, О.О. Морозова¹, Р.И. Макаренко², И.А. Туренко^{3,4}

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²КУОЗ «Харьковская городская клиническая детская больница №16», Украина

³Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала, Украина

⁴Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Везико-уретеральный рефлюкс (ВУР) — это ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточник. Ведущее место среди нефропатий у детей занимает пиелонефрит, в возникновении которого большое значение имеют врожденные аномалии мочевыводящих путей, в том числе и ВУР. Нефросклероз на фоне ВУР формируется у 30–60% больных и приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности у 25–60% пациентов.

Цель — определение клинического значения уровней мочевой экскреции биологических маркеров воспаления (IL-6, IL-8) у детей с хроническим пиелонефритом и ВУР.

Материалы и методы. Было обследовано 54 ребенка с ВУР III–V степени после эндоскопической коррекции в периоде клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита. У детей в суточной моче методом иммуноферментного анализа определяли уровень экскреции IL-6 и IL-8 с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест» (Росия), в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты. У пациентов с ВУР без признаков рубцевания почечной паренхимы отмечалось повышение уровня мочевой экскреции IL-6 и IL-8, что отражает латентное течение пиелонефрита. Псевдонормализация уровней мочевой экскреции IL-6 и IL-8 у пациентов с ВУР и признаками формирования нефросклероза является дополнительным подтверждением развития и прогрессирования рубцевания почечной паренхимы.

Выводы. Уровни экскреции с мочой биомаркеров воспаления IL-6 и IL-8 могут быть использованы в качестве маркеров течения воспалительного процесса и развития рубцевания паренхимы почек у детей с ВУР.

Ключевые слова: везико-уретеральный рефлюкс, дети, рубцевание почечной паренхимы, IL-6, IL-8.

Вступ

Відповідно до сучасних уявлень, везико-уретеральний рефлюкс (ВУР) — це ретроградне закидання сечі із сечового міхура у сечовід. Клінічна важливість вивчення проблеми ВУР стала очевидною лише в останні десятиліття, хоча ВУР відомий із кінця ХІХ століття. За останні 50–60 років було встановлено зв'язок між ВУР, інфекцією сечовивідних шляхів і рубцюванням ниркової тканини [2].

Одне з провідних місць серед нефропатій у дітей належить пієлонефриту, у виникненні якого велике значення мають вроджені аномалії сечових шляхів, у тому числі й ВУР. Відомо, що рубцювання ниркової паренхіми можливе навіть при одноразовому ретроградному закиданні інфікованої сечі. Нефросклероз на тлі ВУР формується у 30–60% хворих і призводить до розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності у 25–60% пацієнтів [3,4]. У більшості пацієнтів на час проведення реімплантації сечоводів при даній патології вже наявні ознаки рефлюкс-нефропатії. Везико-уретеральний рефлюкс при хірургічному лікуванні ліквідується у 96–98% дітей, однак після його усунення ризик склерозування паренхіми нирок зберігається [6,7]. Успішна консервативна терапія також не завжди призводить до припинення прогресування нефросклерозу.

З огляду на це зберігається гострота й актуальність вивчення проблеми розвитку та прогресування хронічного захворювання нирок у дітей з ВУР. Експериментальні дослідження показали, що у формуванні рубцювання ниркової паренхіми беруть участь імунізапальні механізми [1,5]. Останніми роками інтерес дослідників усе більше привертають цитокіни, які є біологічно активними з'єднаннями, що сприяють виникненню запальної реакції, впливають на процеси клітинної проліферації, здійснюючи ендogenous імунорегуляцію [3]. Вважається, що саме ці з'єднання безпосередньо беруть участь у процесі запалення та фіброгенезу, визначають ступінь виразності нефросклерозу [9,10,12]. Однак дані стосовно цього питання залишаються суперечливими [8,11].

Мета дослідження: визначити клінічне значення рівнів сечової екскреції біологічних маркерів запалення (ІЛ-6, ІЛ-8) у дітей з хронічним пієлонефритом та ВУР.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 54 дитини віком від 6 місяців до 16 років з ІІІ–V ступенями ВУР після ендоско-

пічної корекції у періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту (у термін понад три місяці після останнього епізоду загострення). Хворих було розподілено на дві групи. До 1-ої групи (n=37) увійшли пацієнти з пієлонефритом та ВУР без ознак рубцювання ниркової паренхіми, до 2-ої групи (n=17) — пацієнти з пієлонефритом та ВУР з ознаками рубцювання ниркової паренхіми. Контрольну групу склали 16 практично здорових дітей такого самого віку без будь-якої хронічної патології та без наявних ознак гострих захворювань протягом останніх двох місяців.

Усім залученим у дослідження дітям обстеження, верифікація діагнозу пієлонефриту та лікування проводилися згідно з наказом МОЗ України № 627 від 03.11.08 р. «Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом».

Ступінь ВУР визначали залежно від рівня закидання рентгенконтрастної речовини із сечового міхура до сечоводу й ступеня розширення сечоводу та збиральної системи нирки, що були виявлені під час проведення мікційної цистоуретерографії. Оцінювання стану ниркової паренхіми з метою виявлення ознак рубцювання проводилося за даними скінтиграфії нирок з ^{99m}Tc (DMSA). Ендоскопічна корекція ВУР у цих пацієнтів була виконана шляхом ендоемплантації з використанням стандартної методики введення імплантів (subureteral transurethral injection (STING)) та модифікованих методик (double hydrodistention implantation technique (double HIT) та implantation periureteral transpositional (IPT)).

Додатково у дітей у добовій сечі методом імуноферментного аналізу визначали рівень екскреції ІЛ-6 і ІЛ-8 за допомогою наборів фірми «Вектор-Бест» (Росія), відповідно до інструкцій виробника.

Статистичний аналіз проводили з використанням StatSoft STATISTICA Version 7 (Tulsa, OK). Заплановане клінічне дослідження було схвалене комітетом з медичної етики Харківського національного медичного університету та проводилося відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнти та/або їхні батьки дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих 1-ої групи спостерігалось вірогідне підвищення екскреції ІЛ-6 та ІЛ-8 із сечею порівняно з дітьми контрольної групи

Статистичні характеристики показників екскреції ІЛ-6 та ІЛ-8 із сечею дітей з везико-уретеральний рефлюксом, Me (Lq;Uq)

Показник сечової екскреції, пг/мл	Діти з ВУР		Група контролю (n=16)
	1-а група (n=37)	2-а група (n=17)	
ІЛ-6	11,50 ^{#k} (7,50; 42,20)	5,92 ^{#k} (2,56; 6,88)	1,76 (1,36; 1,92)
ІЛ-8	13,18 ^{#k} (2,73; 43,38)	3,42 ^{#k} (2,89; 8,18)	3,16 (2,89; 4,39)

Примітки: n – кількість пацієнтів відповідної групи, яким було проведено визначення цього показника; Me – медіана, Lq – нижній кuartиль, Uq – верхній кuartиль; k – вірогідна відмінність від показників групи контролю; * – вірогідна відмінність від показників 1-ої групи; # – вірогідна відмінність від показників 2-ої групи.

($p_{k-1}=0,0001$ та $p_{k-2}=0,0008$), що свідчить про наявність латентного запального процесу в тубулоінтерстиціальній тканині нирок при доведеній клініко-лабораторній ремісії пієлонефриту (табл.). У хворих 2-ої групи порівняно з 1-ою групою показники екскреції ІЛ-6 у сечі були вірогідно нижчими ($p=0,011$), однак перевищували рівні групи контролю ($p=0,0008$). Показники рівня сечової екскреції ІЛ-8 у дітей 2-ої групи не відрізнялися від групи контролю ($p=0,5868$) та були статистично значуще нижчими, ніж рівень цього маркера у пацієнтів 1-ої групи ($p=0,011$).

Відомо, що розвиток інтерстиціального нефросклерозу, який є морфологічним субстратом для формування та прогресування хронічного захворювання нирок, має декілька стадій у своєму розвитку, починаючись із формування запальних вогнищ із проліферацією фібробластів. Враховуючи, що ІЛ-6 та ІЛ-8 є прозапальними цитокінами, які сприяють виникненню запалення та впливають на процеси клітинної проліферації, можна вважати, що підвищення їхньої сечової екскреції у пацієнтів з ВУР у період клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту відображає наявність запального процесу та інтенсивність лімфо-моноцитарної інфільтрації ниркової паренхіми. У подальшому закономірним виходом запалення у нирковій паренхімі є фіброз з утворенням рубця. На цій стадії ремоделювання ниркової паренхіми основну роль грають ростові фактори (TGF-beta1, VEGF). При розвитку фіброзу підвищується сечова екскреція профібротичних цитокінів із відповідним зниженням сечової екскреції прозапальних цитокінів. У проведеному дослідженні у дітей з ознаками рубцювання паренхіми нирок (2-га група) виявлено псевдонормалізацію рівня екскреції із сечею ІЛ-8 та вірогідне зниження порівняно з пацієнтами 1-ої групи вмісту ІЛ-6. Зафіксоване зниження рівнів прозапальних цитокінів поряд із

наявним рубцюванням ниркової паренхіми, що було підтверджено за допомогою стандартного дослідження, яке доводить виразність і незворотність фібротичних змін у нирках.

Висновки

1. Підвищення рівнів сечової екскреції ІЛ-6, ІЛ-8 у дітей з ВУР без ознак рубцювання ниркової паренхіми та хронічним пієлонефритом у стадії клініко-лабораторної ремісії відбиває наявність запального процесу, що триває у нирках, та дозволяє об'єднати цих пацієнтів у групу ризику розвитку нефросклерозу, який є закономірним виходом запалення.

2. Нижчі рівні сечової екскреції ІЛ-6 та псевдонормалізація сечової екскреції ІЛ-8 можуть бути додатковим підтвердженням розвитку та прогресування рубцювання ниркової паренхіми.

3. Таким чином, рівні екскреції із сечею біомаркерів запалення ІЛ-6 та ІЛ-8 можуть бути використані в якості маркерів перебігу запального процесу та розвитку рубцювання паренхіми нирок у дітей з ВУР. Це допоможе оцінити ефективність лікування ВУР, своєчасно попередити розвиток або корегувати порушення функціонального стану нирок, визначити тактику лікування та диспансерного нагляду за хворими з порушеннями уродинаміки та розвитком рефлюкс-нефропатії.

Перспективи подальших досліджень. Як відомо, в основі формування нефросклерозу лежить ремоделювання тубулоінтерстиціальної тканини нирок, процеси фібро- та ангіогенезу. Враховуючи, що після прозапальних цитокінів синтезуються проліферативні та профібротичні цитокіни, у подальшому треба дослідити рівень сечової екскреції цих факторів (TGF-beta1 та VEGF) у даного контингенту хворих.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батушин ММ (2013). Механизмы повреждения почечной паренхимы при рефлюкс-нефропатии. Вестник урологии. 2: 43—51.
2. Лакомова ДЮ (2012). Индекс раннего повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Саратовский научно-медицинский журнал. 8(2): 318—324.
3. Морозов ДА, Моррисон ВВ, Морозова ОЛ, Лакомова ДЮ (2011). Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Саратовский научно-медицинский журнал. 7(1): 151—157.
4. Токарчук НИ, Одарчук ИВ, Заичко НВ (2015). Анализ показателей фиброзообразования при пиелонефрите на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста. Современная педиатрия. 6(70): 93—96. doi 10.15574/SP.2015.70.93.
5. Bitsori M, Karatzi M, Dimitriou H., Christakou E, Savvidou A, Galanakis E (2011). Urine IL-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract conditions. Pediatr Nephrol. 26(11): 2003—2007.
6. Basem A. Khalil, Anju Goyal, Alan P Dickson (2010). Surgical intervention in children with vesicoureteric reflux: are we intervening too late? Pediatric Surgery International. 26(7): 729—731.
7. David A Diamond, Tej K Mattoo (2012). Endoscopic Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux. New England Journal of Medicine. 366(13): 1218—1226. doi 10.1056/NEJMct1108922.
8. Fidan K, Gonen S, Soylemezoglu O. (2013). The association of cytokine gene polymorphism with reflux nephropathy. Journal of pediatric urology. 9(5): 653—658.
9. Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. (2010). Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. Pediatr Nephrol. 25(5): 905—912. doi 10.1007/s00467-009-1396-2.
10. Lee He, Kim D, Kang H. (2015). The diagnosis of febrile urinary tract infection in children may be facilitated by urinary biomarkers. Pediatr. Nephrol. 30(1): 123—130. doi 10.1007/s00467-014-2905-5.
11. Szmigielska A, Turczyn A, Panczyk-Tomaszewska M. (2016). Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor β 1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. Cent Eur J Immunol. 41(3): 260—267. doi 10.5114/cej.2016.63125.
12. Tramma D, Hatzistilianou M, Gerasimou G, Lafazanis V. (2012). Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring. Pediatr Nephrol. 27(9): 1525—1530. doi 10.1007/s00467-012-2156-2.

Сведения об авторах:

Макеева Наталия Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 2 ХНМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.

Морозова Оксана Олеговна — ассистент каф. педиатрии №2 ХНМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.

Макаренко Раиса Ивановна — зав. нефрологического отделения КУОЗ «Харьковская городская клиническая детская больница №16». Адрес: г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2.

Туренко Игорь Анатольевич — к.мед.н., доц. каф. общей, детской и онкологической урологии ХМАПО, зав. детским урологическим отделением Областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала. Адрес: г. Харьков, Московский проспект, 195.

Статья поступила в редакцию 11.09.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем АРА (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.