

УДК [616.61-007.2-018.2-008.9-02:616.61-002-036.12+616.61/.62-008.17)-053.2-037-078:57.088.6]

Н.І. Макєєва, О.О. Морозова

Предикторы формирования нефросклерозу у дітей із хронічним пієлонефритом та везико-уретеральним рефлюксом

Харківський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.4(92):40-43; doi 10.15574/SP.2018.92.40

Провідне місце серед нефропатій у дітей займають запальні захворювання нирок. Одним з основних етіопатогенетичних чинників вважається везико-уретеральний рефлюкс (ВУР). Везико-уретеральний рефлюкс діагностується у 30–40% дітей з інфекціями сечовивідних шляхів. За даними Міжнародного комітету з вивчення рефлюксу, частота розвитку нефросклерозу при ВУР серед дітей європейської популяції становить 48%.

Мета: визначити клінічне значення рівнів сечової екскреції біологічних маркерів запалення (IL-8), фіброгенезу (TGF-β1) та показників обміну колагену у дітей з хронічним пієлонефритом та ВУР для прогнозування розвитку нефросклерозу.

Матеріали і методи. Обстежено 79 дітей віком від 6 місяців до 16 років з II–V ступенем ВУР після корекції, у періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту понад три місяці.

Результати. Встановлено достовірно значуще підвищення показників екскреції IL-8, TGF-β, вільного оксипроліну у сечі усіх дітей з ВУР порівняно з відповідними показниками дітей контрольної групи. Медіана показників екскреції білково-пов'язаної фракції оксипроліну в сечі усіх пацієнтів з ВУР була значно нижчою, ніж у дітей контрольної групи.

Висновки. Рівні екскреції із сечею біомаркерів запалення, фіброгенезу та показники обміну колагену можуть бути використані в якості маркерів перебігу запального процесу та розвитку рубцювання ниркової паренхіми у дітей з ВУР.

Ключові слова: везико-уретеральний рефлюкс, рубцювання ниркової паренхіми, IL-8, TGF-β1, оксипролін.

Predictors of nephrosclerosis formation in children with chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux

N. Makieieva, O. Morozova

Kharkiv Medical University, Ukraine

The key place among nephropathies in children is occupied by inflammatory kidney diseases. Vesicoureteral reflux (VUR) is the most common underlying pathology responsible for the development of urinary tract infections or pyelonephritis in children. VUR is diagnosed in 30–40% of children with urinary tract infections. According to the International Reflux Study Committee, the incidence of nephrosclerosis on the background of VUR is formed in 48% of Caucasian children.

Objective: to determine the clinical significance of the level of urinary excretion of biological markers of inflammation (IL-8), fibrogenesis (TGF-β1) and indices of collagen metabolism in children with chronic pyelonephritis and VUR for predicting the development of nephrosclerosis.

Material and methods. In total 79 patients aged from 6 months to 16 years old with VUR grade II–V after treatment in a period of clinical-laboratory remission (more than 3 months) of pyelonephritis were examined.

Results. Urine excretion of IL-8, TGF-β, and free oxyproline in children with VUR was significantly higher than in children of control group. The median excretion of the protein-bound fraction of oxyproline in the urine of all patients with VU was significantly lower than in the control group.

Conclusions. Thus, levels of urinary excretion of biomarkers of inflammation, fibrogenesis and indices of collagen metabolism can be used as markers of the inflammatory process and the development of scarring of the renal parenchyma in children with VUR.

Key words: vesicoureteral reflux, renal scarring, IL-8, TGF-β1, oxyproline.

Предикторы формирования нефросклероза у детей с хроническим пиелонефритом и везико-уретеральным рефлюксом

Н.И. Макеева, О.О. Морозова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ведущее место среди нефропатий у детей занимают воспалительные заболевания почек. Одним из основных этиопатогенетических факторов считается везико-уретеральный рефлюкс (ВУР). Везико-уретеральный рефлюкс диагностируется у 30–40% детей с инфекцией мочевыводящих путей. По данным Международного комитета по изучению рефлюкса, частота развития нефросклероза при ВУР среди детей европейской популяции составляет 48%.

Цель: определить клиническое значение уровня мочевого экскреции биологических маркеров воспаления (IL-8), фиброгенеза (TGF-β1) и показателей обмена коллагена у детей с хроническим пиелонефритом и ВУР для прогнозирования развития нефросклероза.

Материалы и методы. Обследовано 79 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет с II–V степенью ВУР после коррекции, в периоде клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита более трех месяцев.

Результаты. Установлено достоверно значимое повышение показателей экскреции IL-8, TGF-β и свободного оксипролина в моче всех детей с ВУР по сравнению с соответствующими показателями детей контрольной группы. Медиана показателей экскреции белково-связанной фракции оксипролина в моче всех пациентов с ВУР была значительно ниже, чем у детей контрольной группы.

Выводы. Таким образом, уровни экскреции с мочой биомаркеров воспаления, фиброгенеза и показатели обмена коллагена могут быть использованы в качестве маркеров течения воспалительного процесса и развития рубцевания почечной паренхимы у детей с ВУР.

Ключевые слова: везико-уретеральный рефлюкс, рубцевание почечной паренхимы, IL-8, TGF-β1, оксипролин.

Вступ

Провідне місце серед нефропатій у дітей займають запальні захворювання нирок, одним з основних етіопатогенетичних чинників яких вважається везико-уретеральний рефлюкс (ВУР) [3,6,7]. Везико-уретеральний рефлюкс діагностується у 30–40% дітей з інфекціями сечовивідних шляхів [8]. За даними Міжнародного комітету з вивчення рефлюксу, частота розвитку нефросклерозу при ВУР серед дітей європейської популяції становить 48% [4]. Механізми ініціації та прогресування нефросклерозу при ВУР залежать як від ступеня порушення уродинаміки, так і від наявності дисбалансу цитокинового профілю, котрий підтримує запалення, впливає на порушення обміну колагену, сприяє формуванню фіброзу [2,9,10]. Однак дані стосовно розвитку нефросклерозу у хворих з ВУР залишаються суперечливими [1,5].

Мета дослідження: визначити клінічне значення рівнів сечової екскреції біологічних маркерів запалення (IL-8), фіброгенезу (TGF- β 1) та показників обміну колагену у дітей з хронічним пієлонефритом та ВУР для прогнозування розвитку нефросклерозу.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 79 дітей віком від 6 місяців до 16 років з II–V ступенем ВУР після корекції, у періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту понад три місяці.

Хворих було розподілено на дві групи. До 1-ої групи (n=54) увійшли пацієнти з пієлонефритом та ВУР без ознак рубцювання ниркової паренхіми, до 2-ої групи (n=25) — пацієнти з пієлонефритом та ВУР з ознаками рубцювання ниркової паренхіми. Контрольну групу склали 16 практично здорових дітей такого самого віку.

Ступінь ВУР до проведення його корекції визначали за результатами мікційної цистоуретерографії за класифікацією P.E. Heikkel та K.V. Parkkulainen 1966 р., адаптованою у 1985 р. International Reflux Study Group. Залежно від ступеня ВУР та функціонального стану нирок діти в анамнезі мали консервативну, ендоскопічну та оперативну корекцію ВУР. Хворим з I–II ступенем ВУР була проведена консервативна терапія, III–IV ступенем — ендоскопічна корекція; пацієнти з V ступенем ВУР підлягали хірургічному лікуванню. Оцінювання стану ниркової паренхіми з метою виявлення ознак рубцювання проводилося

за даними скінтиграфії нирок з ^{99m}Tc (DMSA). Додатково у дітей у добовій сечі методом імуноферментного аналізу визначали рівень екскреції IL-8 за допомогою наборів «Вектор-Бест» (Росія), TGF β 1 за допомогою наборів Platinum ELISA (Австрія) відповідно до інструкцій виробника, рівні вільного та білково-зв'язаного оксипроліну в разовій сечі за методом П.Н. Шараєва (1996). Статистичний аналіз проводили з використанням StatSoft STATISTICA Version 7 (Tulsa, OK). У якості характеристики групи для ознак з розподілом, які не відповідають закону Гаусса, визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Lq — нижній квартиль; Uq — верхній квартиль). Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна–Вітні (MW). Різницю між порівнюваними показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Клінічні обстеження, матеріали яких були отримані для даного дослідження, були схвалені Комітетом з медичної етики Харківського національного медичного університету та проводилися відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації. Усі учасники та/або їхні батьки дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, прозапальні цитокіни впливають на виникнення вогнищ запалення, контролюють виразність лімфо-моноцитарної інфільтрації ураженої ділянки ниркової паренхіми та підтримують тривалість запального процесу на клітинному рівні. У всіх пацієнтів з ВУР спостерігалось достовірне підвищення сечової екскреції IL-8 порівняно з відповідними показниками дітей групи контролю ($p_{к-1} = 0,0019$; $p_{к-2} = 0,0000$) (табл.). Але у хворих 2-ої групи показники сечової екскреції IL-8 були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів 1-ої групи ($p = 0,021$). Таким чином, можна вважати, що підвищення сечової екскреції IL-8 у пацієнтів з ВУР у період клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту вказує на латентний перебіг запального процесу, хронізація якого призводить до заміщення функціонуючих нефронів сполучною тканиною з подальшим формуванням рубцювання ниркової паренхіми. А зниження рівнів цього показника у дітей 2-ї групи може відображувати зменшення кількості функціонуючих нефронів. Ремодельовання ниркової паренхіми відбувається під впливом

Статистичні характеристики показників екскреції ІЛ-8, TGF- β 1, вільного та білково-зв'язаного оксипроліну із сечею дітей з ВУР, Me (Lq; Uq)

Показник сечової екскреції	Діти з ВУР		Група контролю (n=16)
	1-а група (n=54)	2-а група (n=25)	
ІЛ-8, пг/мл	9,57 [^] (3,33; 37,18)	4,39 [*] (2,90; 8,20)	3,20 (2,90; 4,50)
TGF- β 1, пг/мл	67,30 [^] (28,80; 109,70)	145,60 ^{**} (119,50; 260,10)	14,00 (3,10; 29,15)
Оксипролін білково-зв'язаний, мкг/мл	0,14 [^] (1,11; 0,19)	0,19 [*] (0,11; 0,38)	0,27 (0,23; 0,34)
Оксипролін вільний, мкг/мл	1,56 [^] (1,39; 1,72)	1,81 ^{**} (1,42; 2,22)	1,11 (1,02; 1,15)

Примітка: n – кількість пацієнтів відповідної групи, яким було проведено визначення цього показника; Me – медіана, Lq – нижній квартиль, Uq – верхній квартиль; ^k – достовірність відмінностей від показників групи контролю; ^{*} – достовірність відмінностей від показників 1-ої групи; [^] – достовірність відмінностей від показників 2-ої групи.

профібротичних цитокінів, які сприяють надмірному синтезу колагену, на що вказує підвищена екскреція вільного оксипроліну із сечею. За нашими спостереженнями, рівень екскреції TGF- β 1 у сечі хворих 2-ої групи був вірогідно вищим ($p_{1-2}=0,0007$) порівняно з пацієнтами 1-ої групи. Рівні показників сечової екскреції TGF- β 1 у дітей обох досліджуваних груп вірогідно відрізнялися від показників дітей групи контролю ($p_{к-1}=0,0000$; $p_{к-2}=0,0000$) відповідно. Рівні показників сечової екскреції білково-зв'язаного оксипроліну були статистично значущо нижчими у дітей 1-ї групи порівняно з контролем ($p_{к-1}=0,0000$), а рівні показників пацієнтів 2-ї групи майже не відрізнялися від показників дітей контрольної групи ($p_{к-2}=0,5507$). Рівні показників сечової екскреції вільного оксипроліну у хворих 2-ї групи були вірогідно вищими, ніж у пацієнтів 1-ої групи ($p_{1-2}=0,0108$). Порівняно з відповідними показниками дітей контрольної групи ($p_{к-1}=0,0000$ і $p_{к-2}=0,0000$) показники обох досліджуваних груп були вірогідно значуще підвищеними, що вказує на порушення обміну сполучної тканини. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями TGF- β 1 та досліджуваними фракціями оксипроліну ($r=+0,38$, $p=0,0003$), що підтверджує односпрямованість змін показників досліджуваних груп при формуванні нефросклерозу у дітей з ВУР.

Висновки

Підвищення рівнів сечової екскреції ІЛ-8 у дітей з ВУР та хронічним пієлонефритом у стадії клініко-лабораторної ремісії доводить

триваюче інтерстиціальне запалення. Нижчі рівні сечової екскреції ІЛ-8 у дітей з ВУР та ознаками рубцювання ниркової паренхіми віддзеркалюють закономірний вихід запалення у нирковій паренхімі з утворенням рубця.

Підвищення рівнів сечової екскреції TGF- β 1 у дітей з ВУР без ознак рубцювання ниркової паренхіми може вказувати на розвиток тубулоінтерстиціального ремоделювання та прогресування фіброзування паренхіми нирок, яке триває навіть після корекції ВУР.

Підвищення фракції вільного оксипроліну та зниження білково-зв'язаної фракції у сечі дітей з ВУР вказує на зворотний зв'язок між розпадом та синтезом колагену, з накопиченням фібробластів, що призводить до підвищеного синтезу колагену та сприяє формуванню склерозування ниркової паренхіми.

Таким чином, рівні екскреції із сечею біомаркерів запалення, фіброгенезу та обміну колагену можуть бути використані в якості маркерів перебігу запального процесу та розвитку рубцювання паренхіми нирок у дітей з ВУР.

Перспективи подальших досліджень. Як відомо, у формуванні нефросклерозу беруть участь процеси і фіброгенезу, і ангиогенезу. Враховуючи, що при прогресуванні тубулоінтерстиціального фіброзу формується атрофія каналцевого апарату нирок зі зменшенням кількості функціонуючих перитубулярних капілярів треба дослідити рівень сечової екскреції маркерів ангиогенезу (VEGF) залежно від ступеня порушення інтраренальної гемодинаміки у даного контингенту хворих.

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Батушин ММ. (2013). Механизмы повреждения почечной паренхимы при рефлюкс-нефропатии. Вестник урологии. 2:43–51.
2. Зайкова НМ. (2013). Клиническое значение гидроксипролиурии у детей с рефлюкс-нефропатией. Нефрология. 17(3):68–74.
3. Кириллов ВИ, Богданова НА. (2011). Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги их коррекция с целью профилактики обострений. Вопросы современной педиатрии. 10(4):100–104.
4. Лавренчук ОВ, Багдасарова ИВ. (2016). Хроническая болезнь почек: рефлюкс-нефропатия у детей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 9(3):13–16.
5. 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.
6. Ярошевская ТВ, Коренюк ЕС, Минакова ВА, Медведская ЕВ. (2016). Современные особенности этиологической структуры пиелонефрита у детей. Здоровье ребенка. 7(75):80–84. doi 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86729
7. Garcia-Roig M., Kirsch A.. (2016). Urinary tract infection in the setting of vesicoureteral reflux. F1000Research. Published online 2016 Jun 30. doi 10.12688/f1000research.8390.1.
8. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, Patel M, deBerardinis R, Parker A, Bhatnagar S, Haralam M, Pope M, Kearney D, Sprague B, Barrera R, Viteri B, Egigueron M, Shah N, Hoberman A. (2015). Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. Pediatrics. 136(1):13–21. doi 10.1542/peds.2015-0409.
9. 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.
10. Tramma D, Hatzistylanou 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 Наталья Ивановна — д. мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.
Морозова Оксана О. — ассистент каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.
 Статья поступила в редакцию 20.12.2017 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.