

**Наталья Аркадиевна Пекарева<sup>1</sup>, Лилия Алексеевна Трунова<sup>2</sup>,  
Тамара Владимировна Белоусова<sup>1</sup>, Ольга Михайловна Горбенко<sup>2</sup>,  
Аля Петровна Шваюк<sup>2</sup>, Александр Николаевич Трунов<sup>2</sup>**

## **К ВОПРОСУ ОБ АКТИВНОСТИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В СТАДИИ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»  
630091, Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup>ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН  
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Определены изменения уровней патогенетически значимых иммунобиохимических показателей (концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ , содержания ЦИК) в сыворотке крови детей с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии. Полученные данные свидетельствуют о выраженности воспалительных реакций и активации гуморального звена иммунной системы в патогенетических механизмах развития хронического воспаления в стадии клинической ремиссии. Отсутствие санации организма от этиологического фактора заболевания на фоне активации гуморального звена иммунной системы, наличие длительно существующей активации очага хронического воспаления свидетельствуют о неэффективности иммунного реагирования и способны привести к развитию иммунных нарушений, что определяет необходимость включения в комплексные реабилитационные программы данной группы пациентов иммуностимуляторов, способных индуцировать развитие высокоспецифичного иммунного ответа.

**Ключевые слова:** иммунология, хронический пиелонефрит в стадии клинической ремиссии, интерлейкины

Анализ литературных данных свидетельствует о распространенности хронического пиелонефрита у детей, при этом отмечается остающаяся высокой частота возникновения патологии и выраженная тенденция к хронизации воспалительного процесса, стертости клинической картины патологического процесса.

Многие исследователи связывают широкое распространение процессов хронизации заболеваний различных органов и систем с воздействием неблагоприятных экологических факторов, несвоевременным и неадекватным лечением острых инфекционно-воспалительных процессов, развивающихся на фоне несовершенного иммунного ответа на этиологический фактор (условно-патогенная микрофлора), обладающий низкоиммуногенными свойствами и эволюционно сформировавшейся способностью «ускользнуть» из-под контроля иммунной системы. К тому же данная группа микроорганизмов под воздействием раз-

личных факторов повысила свою вирулентность, адгезивность, устойчивость к медикаментозному воздействию [1-3].

Несомненно, для понимания механизмов хронизации патологических процессов и активации иммунного реагирования в их взаимосвязи в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний в настоящее время является значимым изучение баланса цитокинов – биологически активных веществ, вырабатываемых клетками иммунной системы, способных влиять на развитие иммунного ответа и обеспечивающих межклеточную кооперацию [4-6].

В современной научной литературе представлены данные исследований, посвященных оценке баланса цитокинов при остром и обостренном хроническом пиелонефрите, в то же время практически отсутствуют сведения о функциональном состоянии иммунной системы при хроническом пиелонефрите у детей в стадии клинической ремиссии, что является важным

Пекарева Н.А. – к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии; e-mail: ogpekarev@online.nsk.su

Трунова Л.А. д.м.н., профессор, чл-корр РАМН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции

Белоусова Т.В. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии

Горбенко О.М. - к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН

Шваюк А.П. - к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции

Трунов А.Н. д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммунологии репродукции; e-mail: trunov1963@yandex.ru

для понимания патогенеза хронического воспаления и разработки методов иммунореабилитации данной группы пациентов [7-9].

Все выше изложенное определило цель настоящего исследования.

Для расширения представлений о патогенетических механизмах развития хронического пиелонефрита в стадии клинической ремиссии у детей было проведено определение уровней содержания цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови обследованных пациентов.

#### **Материалы и методы**

В соответствии с целью работы было обследовано 40 детей в возрасте от 10 до 14 лет с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии (длительность наблюдения составляла 3-7 лет), поступивших для проведения курса противорецидивной терапии. У родителей всех пациентов было получено информированное согласие на забор крови для проведения научных исследований.

В качестве «средних» значений и границ нормативных значений изучаемых иммунобиохимических показателей в настоящем исследовании использованы данные, полученные в лаборатории иммунологии репродукции ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН.

Определение концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови. Исследования выполнялись на тест-системах производства ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Определение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Определение циркулирующих иммунных комплексов проводилось методом жидкостной преципитации 4 % ПЭГ-6000. Количество циркулирующих иммунных комплексов выражали в условных единицах: величина оптической плотности  $\times 1000$  (усл.ед.).

Полученные цифровые данные были подвергнуты математическому анализу и представлены в виде графиков. Вычисляли величины средних арифметических величин  $M$  и ошибку репрезентативности средней арифметической  $m$ . В работе использовали методы непараметрической статистики. Вероятность достоверности различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивали с помощью  $U$ -критерия Вилкоксона. Достоверным считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95 % ( $p < 0.05$ ).

#### **Результаты**

В результате проведенных исследований у детей на момент обследования было выявлено отсутствие субъективных жалоб, повышения температуры тела,

а также наличие нормативных значений количества лейкоцитов и СОЭ в общем анализе крови. У всех обследованных мочевого синдрома отсутствовал. Нарушения функции почек, синдрома артериальной гипертензии не выявлено.

В результате тестирования получены следующие результаты.

При определении уровней основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  «средняя» его концентрации в сыворотке крови детей с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии (ХПКР) составила  $49,6 \pm 6,1$  пг/мл, что достоверно не отличалось от «средней» нормативных значений, равной  $43,2 \pm 4,9$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Полученные данные графически представлены на **рис. 1**.

При индивидуальном анализе полученных данных концентрации ИЛ-1 $\beta$ , превышающие верхнюю границу нормативных значений, были тестированы у 7 пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии, что составляет 17,5 % случаев наблюдения.

При определении уровней провоспалительного цитокина ИЛ-6 «средняя» его концентрации в сыворотке крови составила  $64,1 \pm 9,9$  пг/мл, что достоверно превысило «среднюю» нормативных значений, равную  $29,6 \pm 2,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Полученные данные графически представлены на **рис. 2**.

При индивидуальном анализе полученных данных концентрации ИЛ-6, превышающие верхнюю границу нормативных значений ( $39,8$  пг/мл), были тестированы у 27 пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии, что составляет 67,5 % случаев наблюдения.

При аналогичном исследовании, проведенном с целью определения концентрации ИНФ- $\gamma$ , в группе обследованных детей не выявлено достоверного повышения «средней» его концентрации по сравнению с нормой ( $23,2 \pm 4,7$  пг/мл против  $30,9 \pm 5,7$  пг/мл соответственно). Это дает основание считать, что у обследованных пациентов отсутствует развитие специфического ответа. Полученные данные графически представлены на **рис. 3**.

При индивидуальном анализе полученных данных концентрации ИНФ- $\gamma$ , превышающие верхнюю границу нормативных значений ( $48$  пг/мл), не выявлены.

Тестирование концентрации ИЛ-4 - цитокина, участвующего в развитии гуморального иммунного ответа и имеющего высокую значимость при инфекционно-воспалительных заболеваниях (ИБЗ) бактериальной этиологии, к которым относится изучаемый патологический процесс - в сыворотке крови обследованных пациентов позволило выявить достоверное

повышение «средней» его содержания по сравнению со «средней» нормативных значений ( $79,4 \pm 12,3$  пг/мл против  $34,9 \pm 8,1$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Полученные данные графически представлены на *рис. 4*.

При индивидуальном анализе полученных данных концентрации ИЛ-4, превышающие верхнюю границу нормативных значений ( $52,7$  пг/мл), были тестированы у 31 пациента с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии, что составляет 77,5% случаев наблюдения.

Учитывая большую патогенетическую значимость циркулирующих иммунных комплексов в механизмах развития иммунного ответа при острых и обостренных хронических ИВЗ различной этиологии, взаимосвязь этого показателя с активностью воспаления, поддержанием иммунологического гомеостаза при ремиссии ИВЗ, было проведено определение их содержания у обследуемых детей.

При определении уровней содержания ЦИК получены следующие данные: «средняя» составила  $96,0 \pm 9,4$  усл. ед., что в 1,5 раза превышает «среднюю» нормативных значений ( $61,0 \pm 4,6$  усл. ед.) и достоверно ( $p < 0,05$ ) от нее отличается. Полученные данные свидетельствуют об усиленной реакции антиген - антитело. Полученные данные графически представлены на *рис. 5*.

При анализе индивидуальных значений уровней ЦИК установлено, что у 38 обследованных детей (95 %) с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии уровень циркулирующих иммунных комплексов превышал значения границы нормы исследуемого показателя (87 усл. ед.).

#### Заключение

Результаты проведенных исследований показали: несмотря на отсутствие выраженных клинических проявлений хронического воспалительного процесса, что позволяет отнести пациентов в группу с клинической ремиссией патологического процесса, у обследованных детей тестируется «скрытая» активация очага хронического воспаления, проявляющаяся в повышении концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 и активации гуморального звена иммунной системы (высокие уровни ЦИК и концентрации ИЛ-4).

Данный факт позволяет сделать заключение о существовании в организме пациентов постоянной антигенной стимуляции организма, которая при срыве адаптационных механизмов может привести к развитию иммунной недостаточности и является базой для возникновения периодических обострений патологического процесса. В то же время тестируемая активация иммунной системы не приводит к санации организма, что, вероятно, связано с низкоиммуноген-

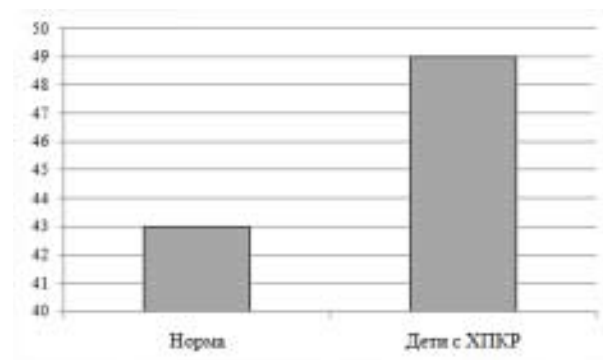


Рис. 1. Уровни ИЛ-1β в сыворотке крови обследованных детей в сравнении с нормой (пг/мл)

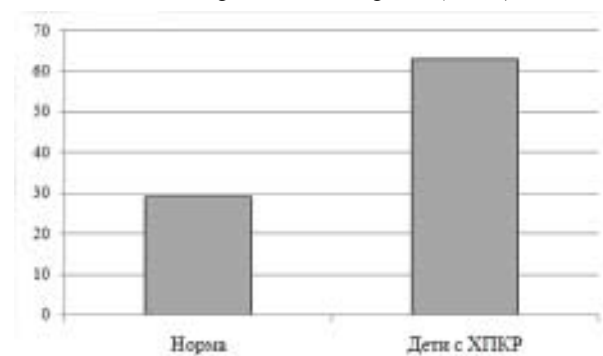


Рис. 2. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови обследованных детей в сравнении с нормой (пг/мл)

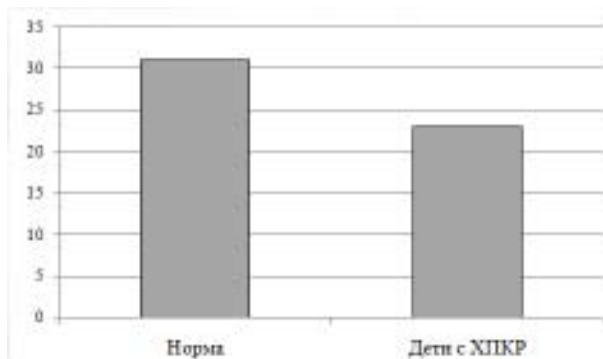


Рис. 3. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови обследованных детей в сравнении с нормой (пг/мл)

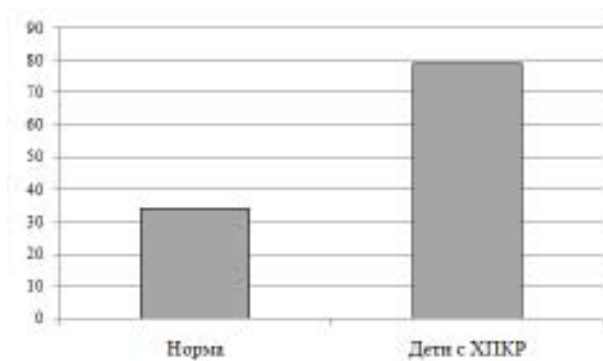


Рис. 4. Уровни ИЛ-4 в сыворотке крови обследованных детей в сравнении с нормой (пг/мл)

ными свойствами этиологического фактора и его способностью «ускользнуть» из-под контроля иммунной системы.

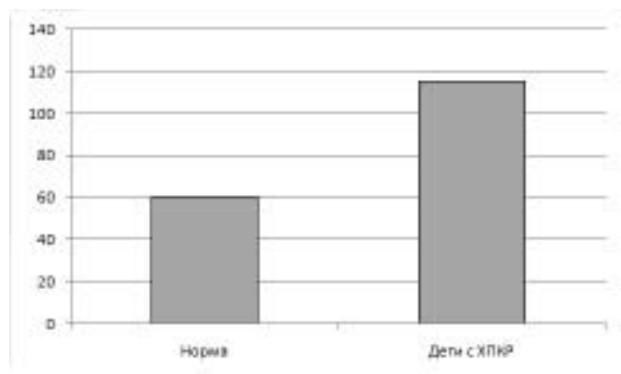


Рис. 5. Уровни ЦИК в сыворотке крови обследованных детей в сравнении с нормой (нг/мл)

#### Литература

1. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина. 1999. 367 с.
2. Бухарин О.В. Persistence of pathogenic bacterium. M.: Medicine. 1999. 367 p.
3. Трунов А.Н., Ефремов А.В., Трунова Л.А. Принципы патогенетически обоснованной диагностики при иммуномоделирующей терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях // Аллергология и иммунология. 2002. 1: 117-122.

Trunov A.N., Efremov A.V., Trunova L.A. Principles of pathogenetically proved diagnostics in immune modeling thera-

### THE PARTICULARITIES OF IMMUNOLOGICAL AND INFLAMMATORY REACTION IN PATHOGENESIS OF CLINICAL REMISSION CHRONIC PIELONEPHRITIS OF CHILDREN

Nataliya Arkadievna Pekareva<sup>1</sup>, Liliya Alekseevna Trunova<sup>2</sup>, Tamara Vladimirovna Belousova<sup>1</sup>, Olga Mikhailovna Gorbenko<sup>2</sup>, Alya Petrovna Shvayuk<sup>2</sup>, Aleksandr Nikolaevich Trunov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasnyi prosp., 52

<sup>2</sup>SI Scientific Centre for Clinical and Experimental Medicine SB RAMS, Novosibirsk 630117, Novosibirsk, st. Akademika Timakova, 2

The Novosibirsk state medical university, Scientific and exploratory centre of clinical and experimental medicine Siberian branch of Russian academy of the medical sciences, Novosibirsk.

The purpose of the present research was definition of changes of levels pathogenetic significant and biochemical parameters and cytokine profiles of pediatric patients for pyelonephritis. The got data are indicative of gravity processes of the inflammation and activations humoral section of immune system in pathogenetic mechanism developments the disease in stage of the clinical remission. That defines necessity of inclusion for complex rehabilitation programs of the given group of patients stimulation of immune system, capable to induce development the immune answer.

**Key words:** immunology, a chronic pyelonephritis in a stage of clinical remission, cytokine profiles.

Pekareva N.A. - assistant of chair of departmental; e-mail: ogpekarev@online.nsk.su

Trunova L.A. - chief research worker of laboratory of reproduction immunology

Belousova T.V. - head of chair of departmental pediatrics

Gorbenko O.M. - senior scientist of laboratory of reproduction immunology

Shvayuk A.P. - senior scientist of laboratory of reproduction immunology

Trunov A.N. - head of laboratory of reproduction immunology, Doctor of Medical Sciences, professor; e-mail: trunov1963@yandex.ru

py of chronic infectious inflammatory diseases // Allergologiya and immunologiya. 2002. 1: 117-122.

3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций // Иммунология. 2000. 1: 61-64.

Khaitov R.M., Pinegin B.V. Modern conceptions of organism protection against infections // Immunologiya. 2000. 1: 61-64.

4. Козлов В.А. Научные аспекты современной цитокиноотерапии при бактериальной инфекции: реальность и перспективы // Рос. мед. вести. 1999. 1: 52-54.

Koslov V.A. Scientific aspects of modern cytokine therapy at bacterial infection: reality and perspectives // Ross. Med. vesti. 1999. 1: 52-54.

5. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. 3(2): 16-22.

Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions // Tsitokiny i vospalenie. 2004. 3(2): 16-22.

6. The cytokine: Handbook. 3rd ed. / Ed. by A. Thompson. N.Y.: Acad. Press. 1999.

7. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. и др. Цитокины в патогенезе рефлюкс-нефропатии у детей // Нephрология и диализ. 2003. 5(3): 207-211.

Paunova S.S., Kucherenko A.G., Smirnov I.T. et al. Cytokines in reflux-nephropathy pathogenesis in children // Nephrologiya i dializ. 2003. 5(3): 207-211.

8. Kassir K., Vargas-Shiraishi O., Zaldivar F., Berman M. Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: potential therapeutic impact // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2001. 6: 1060-1063.

Webb N.J., Brenchley P.E. Cytokines and cell adhesion molecules in the inflammatory response during acute pyelonephritis // Nephron. Exp. Nephrol. 2004. 96(1): 1-6.