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

**Макєєва Н.І.1, Морозова О.О.1, Макаренко Р.І.2, Туренко І.А.3**

**РІВЕНЬ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛАННЯ (IL-6, IL-8) В СЕЧІ ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ ТА ВЕЗИКО-УРЕТЕРАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ**

**1Харківський національний медичний університет**

 **2КЗОЗ « Харківська міська клінічна дитяча лікарня № 16»**

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

**3Харківська медична академія післядипломної освіти**

 **м. Харків, Україна**

**Вступ.** Відповідно до сучасних уявлень, везико-уретеральний рефлюкс (ВУР) - це ретроградне закидання сечі з сечового міхура в сечовід. Клінічна важливість вивчення проблеми ВУР стала очевидною лише в останні десятиліття, хоча ВУР відомий з кінця XIX 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 можливо 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 більшої частини пацієнтів на час проведення реімплантації сечоводів при даній патології вже наявні ознаки рефлюкс-нефропатії. ВУР 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 цих позицій зберігається гострота й актуальність напряму в галузі наукових досліджень проблеми розвитку та прогресування хронічного захворювання нирок у дітей з ВУР. Експериментальні дослідження показали, що у формуванні рубцювання ниркової паренхіми беруть участь імунно-запальні механізми [1,5]. В останні роки цікавість дослідників все більш привертають цитокіни, які є біологічно активними поєднаннями, що сприяють виникненню запальної реакції, впливають на процеси клітинної проліферації, здійснюючи ендогенну імунорегуляцію [3]. Вважається, що саме ці поєднання безпосередньо беруть участь в процесі запалення та фіброгенезу, визначають ступінь виразності нефросклерозу [9,11,12]. Однак дані стосовно цього питання залишаються суперечливими [8,10].

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

 **Об’єкт і методи дослідження.** Обстежено 54 дитини у віці від 6 місяців до 16 років з III-V ступенями ВУР після ендоскопічної корекції в періоді клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту (у термін понад 3 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 того ж віку без будь якої хронічної патології та без наявних ознак гострих захворювань протягом останніх двох місяців. Усім залученим до нашого дослідження дітям обстеження та 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 рівню закидання рентгеноконтрастної речовини з сечового міхура до сечоводу й ступеню розширення сечоводу та збиральної системи нирки, що були виявлені під час проведення мікційної цистоуретерографії. Оцінювання стану ниркової паренхіми з метою виявлення ознак рубцювання проводилася за даними сцинтиграфії нирок з 99mTc (DMSA). Ендоскопічна корекція ВУР у цих пацієнтів була виконана шляхом ендоімплантації 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 IL-6 і IL-8 за допомогою наборів фірми «Вектор-Бест» (Росія), відповідно до інструкцій виробника.

 Статистичний аналіз проводили з використанням StatSoftSTATISTICA Version7 (Tulsa,OK). Заплановане клінічне дослідження було схвалено комітетом з медичної етики Харківського національного медичного університету та проводилося відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнти та / або їх батьки дали письмову інформовану згоду на участь.

 **Результати досліджень та їх обговорення.** Згідно отриманим результатам у хворих 1-ої групи спостерігалося вірогідне підвищення екскреції з сечею IL-6 та IL-8, у порівнянні з відповідними показниками дітей контрольної групи (рк-1=0,0001 та рк-2=0,0008), що свідчить про наявність латентного запального процесу в тубулоінтерстиціальній тканині нирок при доведеній клініко-лабораторній ремісії пієлонефриту (табл.1). У хворих 2-ої групи показники екскреції IL-6 у сечі, порівняно з 1-ою групою, були вірогідно нижчими (р=0,011), однак перевищували рівні групи контролю (р=0,0008). Показники рівню сечової екскреції IL-8 у дітей 2-ої групи не відрізнялися від групи контролю (р=0,5868), та були статистично значуще нижчими ніж рівень цього маркеру в пацієнтів 1-ої групи (р=0,011).

 Таблиця 1

**Статистичні характеристики показників екскреції IL-6 та IL-8 з сечею дітей з ВУР, Me ( Lq;Uq)**

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

Примітка: n- кількість пацієнтів відповідної групи, яким було проведено визначення цього показника; Ме – медіана, Lq – нижній квартиль, Uq – верхній квартиль. ᵏ - вірогідна відмінність від показників групи контролю; \* - вірогідна відмінність від показників 1-ої групи; ˄- вірогідна відмінність від показників 2-ої групи.

 Відомо, що розвиток інтерстиціального нефросклерозу, який є морфологічним субстратом для формування та прогресування хронічного захворювання нирок, має декілька стадій у своєму розвитку, починаючись з формування запальних вогнищ із проліферацією фібробластів. Враховуючи, що IL-6 та IL-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 в період клініко-лабораторної ремісії пієлонефриту відображує 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) відзначено псевдонормалізацію рівню екскреції з сечею IL-8, вірогідне зниження, порівняно з пацієнтами 1-ої групи, вмісту IL-6. Зафіксоване зниження рівнів прозапальних цитоків поряд із наявним рубцюванням ниркової паренхіми, що було підтверджено за допомогою стандартного дослідження, яке доводить виразність і незворотність фібротичних змін у нирках.

 **Висновки.** Підвищення рівнів сечової екскреції IL-6, IL-8 у дітей з ВУР без ознак рубцювання ниркової паренхіми та хронічним пієлонефритом у стадії клініко-лабораторної ремісії відзеркалюють наявність запального процесу, що продовжується в нирках, та дозволяє об’єднати цих пацієнтів у групу ризику розвитку нефросклерозу, який є закономірним виходом запалення.

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

 Таким чином, рівні екскреції з 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. 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.

**Конфлікт інтересів відсутній.**

 **Література.**

1. [Батюшин](https://scholar.google.com.ua/citations?user=-z4h_XgAAAAJ&hl=ru&oi=sra) М.М. (2013). [Механизмы повреждения почечной паренхимы при рефлюкс-нефропатии](http://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-povrezhdeniya-pochechnoy-parenhimy-pri-reflyuks-nefropatii). Вестник урологии. 2:43-51.

2. Лакомова Д.Ю. (2012). Индекс раннего повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Саратовский научно-медицинский журнал. 8(2):318-324.

3. Морозов Д.А., Моррисон В.В., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю. (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 Н.И., Одарчук И.В., Заичко Н.В. (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, DimitriouH, Christakou E, Savvidou A, Galanakis E. (2011). Urine IL-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract conditions. PediatrNephrol. 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., O Soylemezoglu O. (2013). [The association of cytokine gene polymorphism with reflux nephropathy](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477513112002045). 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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084405) Pediatr Nephrol. 25(5):905-912. DOI: 10.1007/s00467-009-1396-2.

10. [Szmigielska A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Szmigielska%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27833443), [Turczyn A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Turczyn%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27833443), [Pańczyk-Tomaszewska M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pa%C5%84czyk-Tomaszewska%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27833443). (2016). Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor β1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. [Cent Eur J Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27833443?log$=activity)  41(3):260-267. DOI: [10.5114/ceji.2016.63125](https://dx.doi.org/10.5114/ceji.2016.63125).

11. Lee Hе, 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.

12. Tramma D, Hatzistylianou 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.

**References**.

1. Batyushin M.M. (2013). Mechanisms of renal scaring from reflux-nephropathy. **Herald Urology**. 2:43-51.

2. Lakomova D.Yu. (2012). Index of early renal damage in children with vesicoureteral reflux. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 8(2):318-324.

3. Morozov D.A., Morrison V.V., Morozova O.L., Lakomova D.Y. (2011). Рathogenic basis and modern prospects in early diagnostics of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux. Saratov Journal of medical scientific Research. 7(1):151-157.

4. Tokarchuk N.I., Odarchuk I.V, Zayichko N.V. (2015). Аnalysis of education indicators of fibrosis in pyelonephritis on the background of vesicoureteral reflux in children of early age. Sovremennaya pediatriya. 6(70):93-96. DOI: 10.15574/SP.2015.70.93.

5. Bitsori M, Karatzi M, DimitriouH, Christakou E, Savvidou A, Galanakis E. (2011). Urine IL-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract conditions. PediatrNephrol. 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., O Soylemezoglu O. (2013). [The association of cytokine gene polymorphism with reflux nephropathy](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477513112002045). 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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084405) Pediatr Nephrol. 25(5):905-912. DOI: 10.1007/s00467-009-1396-2.

10. [Szmigielska A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Szmigielska%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27833443), [Turczyn A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Turczyn%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27833443), [Pańczyk-Tomaszewska M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pa%C5%84czyk-Tomaszewska%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27833443). (2016). Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor β1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. [Cent Eur J Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27833443?log$=activity) 41(3):260-267. DOI: [10.5114/ceji.2016.63125](https://dx.doi.org/10.5114/ceji.2016.63125).

11. Lee Hе, 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.

12. Tramma D, Hatzistylianou 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.

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

**РІВЕНЬ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛАННЯ (IL-6, IL-8) В СЕЧІ ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ ТА ВЕЗИКО-УРЕТЕРАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ**

**Макєєва Н.І., Морозова О.О, Макаренко Р.І, Туренко І.А.**

**Вступ.** Відповідно до сучасних уявлень, везико-уретеральний рефлюкс (ВУР) - це ретроградне закидання сечі з сечового міхура в 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 дослідження.** Метою нашого дослідження було визначення клінічного значення рівнів сечової екскреції біологічних маркерів запалення (IL-6, IL-8) у дітей з хронічним пієлонефритом та ВУР.

**Об’єкт і методи дослідження.** Досліджено 54 дітини з III-V ступенями ВУР після ендоскопічної корекції в 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 досліджень та їх обговорення.** У пацієнтів з ВУР без ознак рубцювання ниркової паренхіми підвищення рівнів сечової екскреції IL-6, IL-8 відображує латентний перебіг пієлонефриту. Псевдонормалізація рівню 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.** Таким чином, рівні екскреції з 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.

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

**УРОВЕНЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ (IL-6, IL-8) В МОЧЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРОМ И ВЕЗИКО-УРЕТЕРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ.**

**Макеева Н.И., Морозова О.О., Макаренко Р.И, Туренко І.А.**

**Введение.** Согласно современным представлениям, 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 исследования.** Целью нашего исследования было определение клинического значения уровней мочевой экскреции биологических маркеров воспаления (IL-6, IL-8) у детей с хроническим пиелонефритом и ВУР.

**Объект и материалы исследования.** Было обследовано 54 ребенка с III-V степенью ВУР 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 исследования и их обсуждение.** 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.** Таким образом, 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.

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

# URINARY INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-8 EXCRETION IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AND VESICOURETERAL REFLUX

# N. Makieieva, O. Morozova, R. Makarenko, I. Turenko.

**Abstract.**

**Introduction.** Vesicoureteral reflux (VUR) is characterized by the retrograde flow of urine from the bladder to the kidneys. The VUR is bound to the increased risk of pyelonephritis and renal scarring. The nephrosclerosis on the background of VUR is formed in 30-60 % patients and results into development of end-stage chronic renal insufficiency in 25-60 % patients.

**Оbjective.** The objective of this study was to assess the urine levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) as noninvasive markers of VUR and renal parenchymal scarring (RPS) in children.

**Material and Methods.** The objective of this study was to assess the urine levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) as noninvasive markers of VUR and renal parenchymal scarring (RPS) in children. 54 patients from 6 months up to 16 years with III-V degrees of VUR after its endoscopic treatment in a period of clinical- laboratory remission of pyelonephritis were examined.

**Conclusions.** In patient with RS confirmed by complete nephrological examination decreased level of IL-6 and IL-8 in urine were detected. Thus, excretion of above mentioned IL can be used similar dynamics of urine IL-6 and IL-8 level confirmed renal scarring as early marker of renal affection.