

Клиническое значение определения эпидермального фактора роста в крови и моче при пиелонефрите у детей

Н.Н. Каладзе, Е.И. Слободян, А.Л. Говдалюк, Л.И. Губка

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь; Детский санаторно-оздоровительный центр «Дружба», Евпатория

Clinical value of determination of epidermal growth factor in the blood and urine of children with pyelonephritis

N.N. Kaladze, E.I. Slobodian, A.L. Govdalyuk, L.I. Gubka

S.I. Georgievsky Medical University, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea; Druzhba (Friendship) Sanatorium Health Center, Evpatoria, Republic of Crimea

Цель исследования: изучить уровень эпидермального фактора роста (EGF) в сыворотке крови и моче пациентов с хроническим пиелонефритом в зависимости от клинической формы и особенностей течения заболевания. Обследованы 80 больных в возрасте от 6 до 16 лет, из них 65 — в состоянии клинико-лабораторной ремиссии. Кроме традиционного нефрологического обследования, проведено определение в сыворотке крови и моче EGF, трансформирующего фактора роста (TGF- β_1), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), интерлейкинов (IL)-4, -10, -12 с помощью стандартных наборов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выявлено статистически значимое снижение уровня EGF в сыворотке крови и моче у детей, имеющих в анамнезе частые обострения пиелонефрита при длительности заболевания более 5–7 лет. Выявлена антагонистическая взаимосвязь уровня EGF с уровнем профибротическим цитокином TGF- β_1 . Напротив, с уровнем IGF-1, обладающим антиапоптоидными свойствами, уровень EGF связан сильной прямой корреляционной связью. У пациентов с латентным течением болезни уровень EGF в сыворотке крови и моче значимо ниже, чем при рецидивирующем течении. Значение EGF сыворотки крови больных с транзиторной гипо- или гипозиостенурией в анамнезе не отличались от нормы, тогда как уровень EGF мочи был достоверно снижен. Выводы: при неблагоприятном течении заболевания, несмотря на состояние клинико-лабораторной ремиссии, документированной посредством традиционно принятого в нефроурологической практике клинико-лабораторного обследования, отмечены достоверно низкие показатели содержания EGF как в сыворотке крови, так и в моче.

Ключевые слова: дети, хронический пиелонефрит; эпидермальный фактор роста, обострение, длительность заболевания.

Objective: to study the value of epidermal growth factor (EGF) in the serum and urine of patients with chronic pyelonephritis (CP) depending on the clinical form and features of the disease. Eighty patients aged 6 to 16 years, including 65 who were in clinical and laboratory remission, were examined. In addition to traditional nephrological examination, the serum and urinary levels of EGF, transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and interleukins (IL)-4, IL-10, and IL-12 were determined by a standard set of solid-phase enzyme immunoassay. There was a statistically significant decrease in serum and urinary EGF level in children having a history of frequent CP exacerbations and a disease duration of more than 5–7 years. An antagonistic relationship was found between of EGF and the profibrotic cytokine TGF- β_1 . On the contrary, EGF is strongly related to IGF-1 having antiapoptotic properties. In the patients with latent CP, the serum and urinary EGF levels were significantly lower than in those with recurrent CP. In patients with a history of transient hyposthenuria, the serum level of EGF did not differ from the normal ones whereas its urinary level was significantly decreased. Conclusion. Significantly low serum and urinary EGF levels were noted in the patients who had an unfavorable disease and were although in clinical and laboratory remission documented by the clinical and laboratory examination traditionally accepted in nephrourological practice.

Key words: children, chronic pyelonephritis; epidermal growth factor, exacerbation, disease duration.

Эпидермальный фактор роста (EGF) открыл в 60-х годах двадцатого столетия S. Cohen (США) — сын эмигрантов из России. В Университете Вандербилта им был разработан метод, позволяющий выделять и очищать EGF из слюнных желез мыши. В 1975 г. S. Cohen выделил EGF человека из мочи беременных

женщин и установил его аминокислотную последовательность. Один из его коллег отметил, что S. Cohen «принадлежит к поколению ученых, которые делают науку сами, и у него на руках до сих пор мозоли». EGF стал важным инструментом исследования биохимических сигналов, регулирующих деление и дифференцировку клеток. Значимость данного открытия для науки определяется вручением автору совместно с R. Levi-Montalcini Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1986 г. «В знак признания их открытий, имеющих фундаментальное значение для понимания механизмов регуляции роста клеток и органов» [1].

В дальнейшем в эксперименте и в естественных условиях были представлены прямые доказательства роли сигнализации EGF–EGFR в почках [2, 3]. Многочисленными исследованиями была доказана роль EGF в прогрессировании хронических болезней почек.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:96–102

Адрес для корреспонденции: Каладзе Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии, неонатологии, физиотерапии и курортологии факультета последипломного образования медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

Слободян Елена Иркиновна — к.м.н., доц. той же каф.

Говдалюк Александр Леонидович — к.м.н., асс. той же каф.

295600 Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

Губка Людмила Ивановна — врач-лаборант, зав. лабораторией детского санаторно-оздоровительного центра «Дружба»

297407 Евпатория, ул. Маяковского, д. 7

Так, изучение гистологических результатов образцов почек детей с тяжелыми рефлюкс-нефропатиями выявило подавление экспрессии EGF в проксимальных канальцах, тогда как в здоровых почках имела место выраженная экспрессия EGF, что позволило авторам сделать вывод о ключевой роли EGF, синтезируемого тубулярными элементами, в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения при рефлюкс-нефропатии [4, 5]. Значительное подавление экспрессии EGF по сравнению с контрольной группой выявлено также при интраоперационной почечной биопсии у детей с обструкцией пиелоуретрального сегмента и рецидивирующей инфекцией мочевой системы [6].

В педиатрической нефрологии наиболее обоснованным в силу своей неинвазивности является исследование EGF в моче. Так, определение EGF мочи у детей с обструкцией пиелоуретрального сегмента и рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей показало существенное уменьшение его концентрации по сравнению с контролем, что коррелировало со значительным снижением экспрессии гена *EGF*, который был напрямую связан со степенью тубулярных повреждений и морфологических изменений в почке. Хирургическое лечение привело к улучшению почечных функций и заметному повышению концентрации EGF мочи [7, 8]. Авторы работ, посвященных исследованию кистозных дисплазий почек у детей, пришли к выводу, что высокая концентрация EGF в моче говорит об активности его выработки пролиферирующим эпителием [9, 10]. Напротив, в содержимом кист концентрация EGF низкая, что свидетельствует об активности патологического процесса кистообразования, так как в связанном с рецепторами состоянии этот полипептид стимулирует процесс пролиферации эпителия, а значит активизирует рост кистозной полости.

Однако немногочисленность исследований в педиатрической практике у пациентов с микробно-воспалительными поражениями почек, отсутствие данных о зависимости уровня EGF от клинической формы, длительности течения микробно-воспалительного процесса, частоты обострений, их активности, функционального состояния почек, наследственности у детей, страдающих хроническим пиелонефритом, явились отправной точкой и целью настоящего исследования.

Цель исследования: изучить значение EGF в сыворотке крови и моче пациентов с хроническим пиелонефритом в зависимости от клинической формы и особенностей течения заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 80 детей в возрасте от 6 до 16 лет с хроническим пиелонефритом, проживающих на территории северо-запада Крыма. По гендерному составу преобладали девочки – 67 (83,75%). Обструктивным пиелонефритом страдал 71 (88,75%), необструктив-

ным – 9 (11,25%) обследованных. Указанный диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с МКБ X. Группу контроля составили 15 условно здоровых детей аналогичного возраста, не имеющих жалоб, клинических признаков и анамнестических данных, свидетельствующих о наличии какого-нибудь хронического заболевания. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского (протокол № 1 от 28.08.2012 г.).

Методы исследования. Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефроурологической практике, включал определение в сыворотке крови и моче пациентов эпидермального фактора роста (EGF) посредством стандартного набора eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Austria). Исследование уровня трансформирующего фактора роста ($TGF-\beta_1$), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) в сыворотке крови, а также β_2 -микрोगлобулина в сыворотке крови и моче проводили с помощью стандартных наборов «DRG int., Inc», США. Интерлейкин (IL)-4, -10 определяли с помощью стандартных наборов («Вектор Бест», Россия), IL-12 – посредством стандартного набора (eBioscience, Австрия). Исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи полуавтоматического анализатора Stat Fax 2100 (США). Для стандартизации результатов рассчитывалось соотношение цитокинов к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи.

Констатацию обструктивной уропатии производили на основании стандартного рентген-урологического обследования (экскреторной урографии и микционной цистоуретрографии) и ультразвукового исследования. В случае необходимости дополнительно проводили нефросцинтиграфию с целью динамической оценки экскреторной функции почек.

Все исследования были проведены в соответствии с этическими принципами, принятыми Хельсинской декларацией и Качественной Клинической Практикой (GCP) относительно медицинского исследования, которое проводится с участием людей. От родителей и детей старше 12 лет, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на проведение данного исследования.

Статистический анализ результатов проведен с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Использовали методы описательной статистики, дисперсионный и корреляционный анализ. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M) \pm количественное отклонение (m). Для оценки межгрупповых различий количественных данных применяли критерий Манна–Уитни или ANOVA Краскела–Уоллиса. Сравнение частот бинарных признаков оценивалось

по критерию χ^2 . Анализ зависимости между признаками проводили с помощью критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных позволил констатировать у 65 (81,25%) детей состояние стойкой клинико-лабораторной ремиссии сроком более 3 мес. Средняя продолжительность ремиссии составила $7,2 \pm 2,1$ мес. В состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии продолжительностью менее 3 мес находились 15 (18,75%) пациентов. Рецидивирующее течение хронического пиелонефрита было характерно для 67 (83,75%) детей, латентное — для 13 (16,25%). Все дети в момент обследования имели сохраненные концентрационную, азотвыделительную функции почек и нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации по формуле Schwartz, однако у 14 (17,5%) больных в период последнего обострения на высоте клинических проявлений было зафиксировано транзитное снижение концентрационной функции почек в виде гипо- или гипозиостенурии. В представленном исследовании заболевания почек у родственников первой степени родства наблюдались у 37 (46,25%) детей, 16 (20%) матерей в течение беременности перенесли обострение хронического пиелонефрита. Все дети имели нормальные показатели клинических исследований крови и мочи. Диагностически значимая бактериурия отсутствовала.

На первом этапе исследования нами оценивалось содержание EGF в биологических средах — крови и моче в общей когорте больных хроническим пиелонефритом. Полученные средние значения EGF сыворотки крови ($191,15 \pm 7,86$ пг/мл), и мочи uEGF/uCr ($61,66 \pm 3,13$ пг/ммоль) достоверных отличий от показателей контрольной группы ($164,11 \pm 11,53$ пг/мл в сыворотке крови и $59,63 \pm 4,41$ пг/ммоль в моче) не имели.

С целью изучения содержания EGF у больных хроническим пиелонефритом с учетом различных характеристик заболевания выделялись следующие

группы: по клинической форме (обструктивный и не-обструктивный хронический пиелонефрит), длительности болезни (до 3 лет — 1-я группа, от 3 до 6 лет — 2-я группа, более 6 лет — 3-я группа), частоте рецидивов (2 раза в год и чаще — подгруппы 1А, 2А, 3А и менее 2 раз в год — подгруппы 1Б, 2Б, 3Б), характеру течения (рецидивирующее и латентное), по состоянию функций почек (с парциальными нарушениями и без них).

Несмотря на различия в механизмах развития обструктивного и необструктивного хронического пиелонефрита, уровень EGF как сыворотки крови, так и мочи не имел достоверных различий ни между клиническими формами, ни с группой контроля.

Сравнение показателей EGF пациентов с различной длительностью болезни и частотой обострений позволило выявить значимые изменения в зависимости от сочетания рассматриваемых факторов. Так, 43 (53,8%) ребенка с обострениями реже 2 раз в год, вне зависимости от продолжительности заболевания (группы 1Б, 2Б, 3Б), достоверных отклонений от уровней EGF крови и мочи контрольной группы не имели (табл. 1). Пациенты, обострения у которых были 2 раза в год и чаще (группы 1А, 2А, 3А), напротив, имели разнонаправленные достоверные отклонения от контрольной группы, зависящие от длительности течения хроническим пиелонефритом. Выявлена прямая корреляционная связь между содержанием EGF в крови и uEGF/uCr мочи ($r=0,82$; $p < 0,01$).

У пациентов с различной длительностью хронического пиелонефрита и кратностью обострений частота встречаемости значения EGF сыворотки крови выше 90 (228,99 пг/мл) процентильных границ условной нормы с достоверностью $p=0,006$ в подгруппе А и $p=0,043$ в подгруппе 2А превалировала над частотой нормальных показателей. Напротив, частота встречаемости значения EGF сыворотки крови ниже 10 (100,09 пг/мл) процентильных границ условной нормы с достоверностью $p=0,031$ была определена в подгруппе 3А.

Таблица 1. Значения EGF сыворотки крови (в пг/мл) и мочи (в пг/ммоль) в зависимости от продолжительности хронического пиелонефрита и частоты рецидивирования болезни ($n=80$)

Группа: длительность болезни	Подгруппа: частота обострений	Сыворотка крови	Моча
1-я группа: до 3 лет ($n=20$)	1А: 2 раза в год и чаще ($n=11$)	$281,50 \pm 7,98$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$	$90,13 \pm 3,42$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$
	1Б: реже 2 раз в год ($n=9$)	$209,92 \pm 19,98$	$63,25 \pm 3,59$
2-я группа: от 3 до 6 лет ($n=27$)	2А: 2 раза в год и чаще ($n=12$)	$285,58 \pm 27,18$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,001$	$78,40 \pm 7,48$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
	2Б: реже 2 раз в год ($n=15$)	$174,60 \pm 6,39$	$57,89 \pm 2,23$
3-я группа: более 6 лет ($n=33$)	3А: 2 раза в год и чаще ($n=14$)	$108,97 \pm 5,39$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$	$43,41 \pm 2,07$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,001$
	3Б: реже 2 раз в год ($n=19$)	$167,73 \pm 10,24$	$64,30 \pm 3,29$
Контроль ($n=15$)		$164,11 \pm 11,53$	$59,63 \pm 4,41$

Примечание. p — в сравнении с контрольной группой; p_1 — в сравнении с показателями подгрупп А и Б.

Если у детей 1-й и 2-й групп с частыми обострениями (подгруппы 1А и 2А) имел место достоверно повышенный по отношению к контролю уровень EGF сыворотки крови и uEGF/uCr мочи, то с увеличением длительности заболевания происходило статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня EGF как в сыворотке крови, так и в моче ($p < 0,01$). Причем, чем больше длительность хронического воспалительного процесса, протекающего с частыми обострениями, тем ниже значения EGF. Данная зависимость (рис.1) наиболее отчетливо прослеживается между продолжительностью хронического пиелонефрита и значением uEGF/uCr мочи ($r = -0,51$; $p < 0,01$).

Анализ частоты встречаемости показателей uEGF/uCr мочи, отличных от 10 (41,11 пг/ммоль) или 90 (91,25 пг/ммоль) процентильных границ, показал, что у пациентов с различным стажем заболевания частота встречаемости значений, статистически отличных от контроля, существенно превалировала над частотой нормальных показателей в подгруппе 3А ($p < 0,05$), куда вошли пациенты, болеющие более 6 лет и имеющие обострения пиелонефрита 2 раза в год и чаще.

В подгруппе 3А также выявлена обратная корреляция уровня EGF в сыворотке крови и моче с уровнем профибротического цитокина TGF- β_1 , поддерживающего хронический воспалительный процесс, выступающего одновременно в роли и провоспалительного, и профиброгенного медиатора. Среднее значение TGF- β_1 в сыворотке составило $501,13 \pm 19,87$ пг/мл, в моче — $4,90 \pm 0,31$ пг/ммоль с уровнем значимости при сравнении с контрольной группой ($369,12 \pm 26,76$ пг/мл в сыворотке крови, $2,69 \pm 0,17$ пг/ммоль в моче), $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно. Напротив, с уровнем IGF-1, обладающим антиапоптоидными свойствами, снижение синтеза которого приводит к отложению коллагена в интерстиции, активации апоптоза и соответственно прогрессированию нефросклероза, уровень EGF связан сильной прямой корреляционной связью (табл. 2). Уровень IGF-1 в сыворотке крови составил $156,41 \pm 16,30$ нг/мл, uIGF-1/uCr мочи — $0,21 \pm 0,01$ нг/ммоль, что достоверно ниже значений контроля (соответственно $212,17 \pm 14,15$ нг/мл, $p < 0,01$ и $0,29 \pm 0,023$ нг/ммоль, $p < 0,05$).

У пациентов подгруппы 1А, у которых уровень EGF, напротив, был достоверно повышен в сыворотке крови и в моче, была выявлена положительная кор-

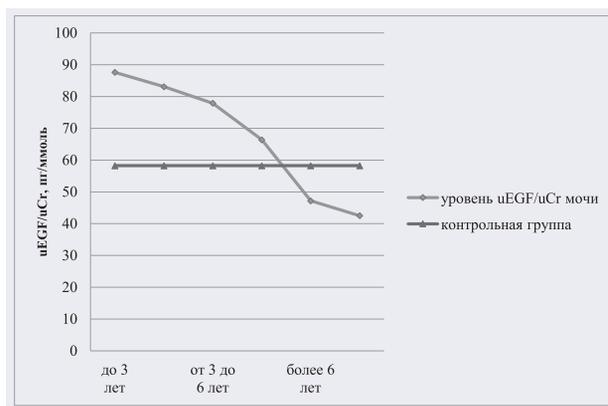


Рис. 1. Динамика уровня uEGF/uCr у больных с рецидивами пиелонефрита 2 раза в год и чаще в зависимости от длительности заболевания

реляционная связь с уровнем TGF- β_1 ($r = 0,44$; $p < 0,05$) в сыворотке крови.

Выявлены различия уровня EGF в сыворотке крови и моче в зависимости от характера течения хронического пиелонефрита. У пациентов, имеющих латентное течение, уровень EGF в сыворотке крови составлял $112,31 \pm 7,03$ пг/мл и uEGF/uCr мочи — $44,0 \pm 2,08$ пг/ммоль, с отличием от контрольной группы $p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно. Полученные результаты были значимо ($p < 0,05$) ниже, чем соответствующие показатели у больных с рецидивирующим течением. Частота встречаемости значений, статистически отличных от контрольных, существенно превалировала над частотой встречаемости нормальных показателей в случае uEGF/uCr мочи у пациентов с латентным течением пиелонефрита ($p < 0,05$).

У этой же категории больных зафиксирован достаточно низкий по отношению к контролю уровень интерлейкинов сыворотки крови (рис. 2): $6,41 \pm 0,73$ пг/мл для провоспалительного IL-12 ($p < 0,05$), $0,81 \pm 0,12$ пг/мл для физиологического регулятора цитокинов IL-10 ($p < 0,01$) и $0,39 \pm 0,11$ пг/мл для противовоспалительного IL-4 ($p < 0,05$).

Значение EGF сыворотки крови пациентов с транзиторной гипо- или гипоизостенурией в анамнезе в период последнего обострения значимых отличий от нормы не имело, что свидетельствует об отсутствии общей реакции организма, в отличие от показателя uEGF/uCr мочи, составившего $42,79 \pm 3,79$ пг/ммоль, что достоверно ниже значения uEGF/uCr у здоровых

Таблица 2. Корреляционные связи уровня EGF в сыворотке крови и моче пациентов с хроническим пиелонефритом, имеющих длительность заболевания более 6 лет и рецидивы 2 раза в год и чаще

Биологическая среда	Коэффициент корреляции Спирмена	
	EGF и TGF- β_1 (n=14)	EGF и IGF-1 (n=14)
Кровь	-0,41; $p < 0,05$	0,52; $p < 0,01$
Моча	-0,66; $p < 0,01$	0,83; $p < 0,001$

детей ($p < 0,01$) и больных хроническим пиелонефритом с отсутствием парциальных нарушений почечных функций. Возможно, низкий уровень uEGF/uCr является косвенным свидетельством тубулоинтерстициальных повреждений. При оценке показателей EGF у пациентов с нарушением парциальных функций почек и без них достоверная частота ($p < 0,05$) встречаемости значений, отличных от нормальных (10 или 90 процентильных границ условной нормы), была присуща только uEGF/uCr мочи в группе больных, имеющих функциональные нарушения. Имела место обратная корреляция uEGF/uCr с уровнем мочевого β_2 -микроглобулина ($r = -0,52$; $p < 0,01$), подтверждающая вышеуказанный тезис.

Обсуждение

Таким образом, истощение в системе регуляции пролиферативных процессов влияет на уровень EGF как сыворотки крови, так и мочи, что проявляется существенным его снижением в биологических средах у длительно болеющих и имеющих частые рецидивы хронического пиелонефрита детей, с одной стороны. С другой стороны, возможно, изначально невысокая продукция данного фактора роста у ряда пациентов может привести к хронизации микробно-воспалительного процесса, приобретающего в последующем часто рецидивирующий характер. Напротив, у пациентов, имеющих частые рецидивы пиелонефрита и длительность хронического воспалительного процесса менее 3 лет, уровень EGF был достоверно повышен и в сыворотке крови, и в моче, что указывает на активность его выработки пролиферирующим эпителием — свидетельство активности процессов, происходящих в ткани почек.

Насколько данный факт прогностически благоприятен — вопрос спорный. В свете исследований последних лет известно, что прогрессирующие повреждения почек приводят к устойчивой активации EGF/EGFR, кото-

рая необходима для репаративной реакции клеток почечных канальцев на начальном этапе, но в конечном счете приводит к активному фиброгенезу посредством механизмов, участвующих в активации почечных интерстициальных фибробластов, индукции тубулярной атрофии, перепроизводству воспалительных факторов и повреждению сосудов [11, 12]. Тубулоинтерстициальный фиброз опосредует прогрессирование почечных повреждений и считается важным предиктором утраты почечных функций. TGF- β_1 является одним из наиболее важных факторов роста, который способствует развитию тубулоинтерстициального фиброза, но механизмы происходящего четко не определены [13–15]. Еще К. Dell и соавт. предположили важное значение и установили патогенетическую роль соотношения EGF и TGF- β_1 в генезе тубулоинтерстициального повреждения и зафиксировали экспрессию этих факторов в клетках проксимальных канальцев [16, 17].

Настоящее исследование в зависимости от длительности микробно-воспалительного процесса выявило трансформацию взаимозависимости EGF и TGF- β_1 с прямо пропорциональной на обратно пропорциональную. Вероятно, в ответ на митогенный эффект EGF — стимуляцию пролиферации эпителиальных и эндотелиальных клеток, происходит активация процессов апоптоза, регулируемая TGF- β_1 . Однако в ответ на длительно и активно текущее воспаление процесс физиологической гибели клеток с подавлением деградации коллагена прогрессирует, что подтверждается достоверно высокими цифрами TGF- β_1 , а уровень EGF в исследуемых биологических средах снижается, что можно рассматривать как показатель ослабления ингибиции апоптоза. У этой же категории пациентов имел место достоверно сниженный уровень IGF-1, что согласуется с исследованиями В. Chertin и соавт., показавших на гистологических образцах почек детей с рефлюкс-нефропатиями выраженное подавление экспрессии EGF и IGF-1, имеющих сильную корреляционную связь с тяжестью тубулярного апоптоза в проксимальных канальцах по сравнению с контрольной группой, тогда как в здоровых почках отмечалась их выраженная экспрессия [4, 5].

Выявлены различия в зависимости от характера течения хронического пиелонефрита: у пациентов с латентным течением заболевания уровень EGF в крови и моче был сопоставим с показателями у детей, имевших частые рецидивы пиелонефрита или находившихся в состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии, даже при наличии невыраженного мочевого синдрома. Примечательно, что у данной категории пациентов помимо достоверного снижения уровня противовоспалительных IL-10 и IL-4 имело место значимое снижение уровня IL-12 — основного цитокина клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации полноценной противомикробной защиты. Это может быть связано с неспособностью организма пациента индуци-

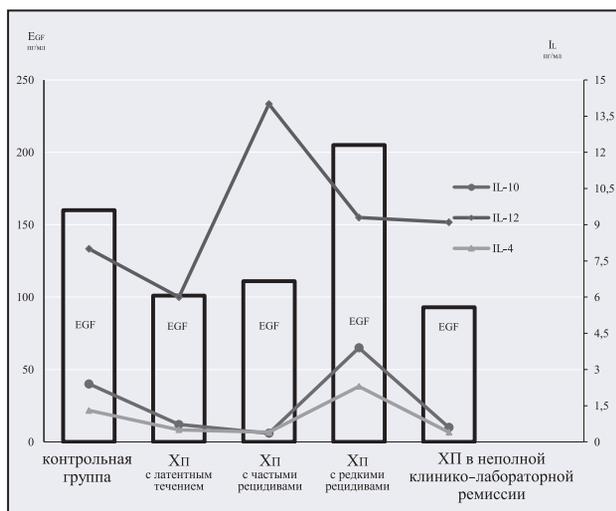


Рис. 2. Содержание цитокинов сыворотки крови в зависимости от характера течения хронического пиелонефрита.

ровать синтез изучаемых цитокинов или, напротив, с селективной ингибацией их синтеза, что позволяет возбудителям длительно персистировать в организме больного хроническим пиелонефритом, чревато истощением функциональных возможностей и риском развития иммунопатологических реакций. Данный факт объясним еще тем, что все дети с латентным течением заболевания имеют серьезную обструктивную уропатию: 4 (28,57%) – гидронефротическую трансформацию почек, 3 (21,43%) – пузырно-мочеточниковый рефлюкс, 3 (21,43%) – мочекаменную болезнь, 2 (14,29%) – кистозную дисплазию почек, 1 (7,14%) – гипоплазию почек, что подтверждает важную роль EGF, синтезируемого тубулярными элементами, в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения при рефлюкс-нефропатии [4, 5], кистозных дисплазиях [9, 10], гидронефрозе [7, 18]. Таким образом, даже в стадии латентного воспалительного процесса имеет место изменение уровня факторов роста и интерлейкинов в различных биологических средах, усугубляющееся нарушением уродинамики – кофактора истощения резервных возможностей паренхимы.

В представленном исследовании все дети на момент обследования имели нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации по формуле Schwartz, у них отсутствовали нарушения концентрационной функции почек, определяемой посредством анализа мочи по Зимницкому или пробой Рейзельмана. Однако в группе детей ($n=14$), имевших в анамнезе транзиторную гипо- или гипоизостенурию в период последнего обострения, наблюдался сниженный уровень EGF в моче при нормальных показателях в крови. Это свидетельствовало об отсутствии общей реакции организ-

ма при наличии активного тубулоинтерстициального процесса, подтверждением чего служили повышенные показатели β_2 -микроглобулина мочи – свидетельство нарушения тубулярных функций, как следствие структурного повреждения интерстиция.

У детей, находившихся в состоянии стойкой клинико-лабораторной ремиссии, имевших редкие обострения вне зависимости от длительности заболевания, не было установлено значимых отличий уровня EGF сыворотки крови и мочи от контрольных показателей.

Заключение

У детей с хроническим пиелонефритом в состоянии клинико-лабораторной ремиссии имеются особенности изменений уровня EGF в сыворотке крови и моче в зависимости от ряда факторов: длительности заболевания, его характера, проявляющегося различной частотой обострений, их активностью, функциональным состоянием почек, так как каждое новое обострение пиелонефрита расширяет зону поражения органа и активизирует процессы фиброгенеза. При неблагоприятном течении болезни, несмотря на состояние клинико-лабораторной ремиссии, документированной посредством традиционно принятого в нефроурологической практике клинико-лабораторного обследования, отмечены достоверно низкие показатели содержания EGF как в сыворотке крови, так и в моче, что может быть использовано для оценки общей реакции организма, локального тубулоинтерстициального статуса, прогнозирования длительности, интенсивности и эффективности терапии, а также в качестве маркера полноценности ремиссии и исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия. В 2 т. Пер. с англ. Под ред. Т. Уоссон. М: Прогресс 1992; 853. (Nobel Laureates. Encyclopaedia. In 2 v. Trans. with English. T. Wasson (ed.). Moscow: Progress, 1992; 853.)
2. Starushenko A., Palygin O., Patovskaya D.V., Pavlov T.S. Epidermal growth factor in the kidney and relationship to hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: 1: 12–20.
3. Zheleznova N.N., Wilson P.D., Starushenko A. Epidermal growth factor -mediated proliferation and sodium transport in normal and PKD epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 10: 1301–1313.
4. Chertin B., Farkas A., Puri P. Insulin-like growth factor-1 expression in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 4: 283–289.
5. Chertin B., Farkas A., Puri P. Epidermal growth factor and monocyte chemotactic peptide-1 expression in reflux nephropathy. *Eur Urol* 2003; 44: 1: 144–149.
6. Bartoli F., Gesualdo L., Niglio F. et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis is associated with higher tissue expression of monocyte chemotactic protein-1. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 5: 365–369.
7. Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1: 182.
8. Врублевский С.Г. Прогноз и лечение гидронефроза у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2008; 42. (Vrublevskij S.G. Prognosis and treatment of hydronephrosis in children: Author. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 2008; 42.)
9. Врублевская Е.Н. Диагностика и тактика хирургического лечения кортикальных кистозных поражений почек у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2010; 39. (Vrublevskaja E.N. Diagnostics and the surgical treatment tactics cortical cystic lesions of the kidney in children: Author. dis. ... d-ra med. nauk. М 2010; 39.)
10. Врублевская Е.Н., Коварский С.Л., Врублевский С.Г. и др. Мультикистозная дисплазия почек (клиническая картина, диагностика, тактика лечения). *Вопр практ педиатр* 2010; 5: 3: 52–55. (Vrublevskaja E.N., Kovarskij S.L., Vrublevskij S.G. et al. Multicystic kidney dysplasia (clinical picture, diagnosis, treatment strategy). *Vopr prakt pediatr* 2010; 5: 3: 52–55.)
11. Tang J., Liu N., Tolbert E. et al. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury. *Am J Pathol* 2013; 183: 1: 160–172.
12. Tang J., Liu N., Zhuang S. Role of epidermal growth factor receptor in acute and chronic kidney injury. *Kidney Int* 2013; 83: 5: 804–810.
13. Gewin L., Zent R. How does TGF- β mediate tubulointerstitial fibrosis? *Semin Nephrol* 2012; 32: 3: 228–235.

14. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 2: 199–210.
15. Honda E., Yoshida K., Munakata H. Transforming growth factor-beta upregulates the expression of integrin and related proteins in MRC-5 human myofibroblasts. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220: 4: 319–327.
16. Утц И.А., Захарова Н.Б., Костина М.Л. Современные аспекты межклеточных взаимодействий и их роль в генезе тубулоинтерстициальных нефропатий. Саратовский научно-мед журн 2007; 3: 3: 44–49. (Utc I.A., Zaharova N.B., Kostina M.L. Modern aspects of cell-cell interactions and their role in the genesis of tubulointerstitial nephropathy. *Saratovskij nauchno-med zhurn* 2007; 3: 3: 44–49.)
17. Dell K.M., Nemo R., Sweeney W.E.Jr. et al. A novel inhibitor of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme ameliorates polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 4: 1240–1248.
18. Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1: 182–192.

Поступила 19.03.15