

## Диагностическая значимость определения цитокинов мочи при заболеваниях мочевой системы у детей

В.И. Кириллов, Н.А. Богданова, С.Ю. Никитина

ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава РФ, Москва, Россия

## Diagnostic value of determination of urine cytokines in children with urinary tract diseases

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova, S.Yu. Nikitina

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Цель:** определение мочевой концентрации цитокинов для диагностики локализации воспаления в мочевой системе, а также выяснение вклада медиаторов иммунной системы в патогенез изучаемой патологии.

Обследованы 29 детей в возрасте от 2,7 до 11,5 лет с пиелонефритом ( $n=16$ ) и с неустановленной локализацией мочевой инфекции или циститом ( $n=13$ ). Контрольную группу составили 15 здоровых детей. Содержание цитокинов определяли в утренней порции мочи с помощью мультиплексной технологии xMAP с последующим пересчетом на концентрацию креатинина. Инфекция мочевой системы сопровождалась лавинообразным нарастанием суммарной концентрации цитокинов в моче, в 20 раз превышающей нормативы у детей с пиелонефритом. Наибольшую долю цитокинов составил интерлейкин-8. (ИЛ-8). Наименьший процент в общей массе цитокинов приходился на долю интерлейкина-10 и интерферона- $\gamma$ . Наибольшей диагностической ценностью для определения почечной локализации инфекции мочевой системы обладают повышенные значения интерлейкина-6 и интерферона- $\gamma$ , а также одновременное нарастание уровня двух и более цитокинов.

**Ключевые слова:** дети, инфекция мочевой системы, пиелонефрит, цитокины, интерлейкины, интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

**Для цитирования:** Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю. Диагностическая значимость определения цитокинов мочи при заболеваниях мочевой системы у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 82–88. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–82–88

**Objective:** to determine the urinary concentrations of cytokines for the diagnosis of the localization of inflammation in the urinary system and to establish the contribution of mediators of the immune system to the pathogenesis of the pathology in question.

Twenty-nine children aged 2.7 to 11.5 years with pyelonephritis ( $n=16$ ) and the unspecified localization of urinary infection or cystitis ( $n=13$ ) were examined. A control group consisted of 15 healthy children. Cytokine levels were determined in the morning urine portion using the multiplex xMAP technology and then recalculated to the concentration of creatinine.

Urinary tract infection was accompanied by an avalanche-like increase in the total urinary cytokine concentration, which was 20-fold greater than the reference values in the children with pyelonephritis. Interleukin 8 (IL-8) constituted the highest proportion of cytokines. IL-10 and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) made up the smallest percentage in the total mass of cytokines. Higher IL-6 and IFN- $\gamma$  values and a simultaneous increase in the level of 2 or more cytokines are of the greatest diagnostic value in determining the renal site of urinary tract infection.

**Keywords:** children, urinary tract infection, pyelonephritis, cytokines, interleukins, interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

**For citation:** Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Nikitina S.Yu. Diagnostic value of determination of urine cytokines in children with urinary tract diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 82–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–82–88

Достаточно значительное число исследований посвящено изучению цитокинов — растворимых пептидных медиаторов, участвующих в патогенезе инфекций мочевой системы, определение которых имеет диагностическое значение в установлении топик поражения [1–5]. Указанные работы касались достаточно ограниченной номенклатуры цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Это

обусловлено отсутствием возможности определения большинства других цитокинов в доступных биологических значениях из-за короткодистантного действия (ауто- и паракринного эффекта) [6]. Лишь немногие цитокины, включая вышеперечисленные, сохраняют свою активность на периферии (эндокринный механизм), и особое значение в связи с локализацией изучаемой патологии приобретает их определение в моче.

Альтернативные современные технологии по изучению цитокинов в супернатантах мононуклеаров крови под влиянием таких стимуляторов, как фитогемагглютинин, конканавалин А, митоген лаконоса, позволяющие оценить их точечный синтез [6], не могут в полной мере служить отражением специфических особенностей иммунного ответа. Другой метод оценки локального синтеза цитокинов (по специфической мРНК-экспрессии в клеточных инфильтратах),

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Кириллов Владимир Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Богданова Наталья Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Никитина Светлана Юрьевна — к.м.н., зав. нефрологическим отделением Детской городской клинической больницы св. Владимира 107014 Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

связанный с морфологическими исследованиями [7, 8], лимитирован при изучаемой патологии отсутствием показаний для проведения биопсии почек у детей с инфекцией мочевой системы.

Целью исследования явилось определение диагностической значимости мочевых концентраций 8 цитокинов у детей с инфекцией мочевой системы.

### Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 29 детей в возрасте от 2,7 до 11,5 лет (медиана 6,2 года), обследованных в нефрологическом отделении ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира» Москвы. Соотношение мальчики:девочки составило 4:25. Поводом для госпитализации служили активные проявления инфекции мочевой системы, развившиеся впервые с давностью от 1 до 14 дней ( $n=18$ ) или рецидивы с анамнезом более 1 года ( $n=11$ ). Соответственно эти варианты инфекции мочевой системы отнесены к «острому течению» и «хроническому течению».

В соответствии с диагностическими критериями [9, 10] были сформированы две группы детей: 1-я группа — пациенты с пиелонефритом ( $n=16$ ), из них у 4 пациентов в сочетании с циститом и 2-я группа — пациентов ( $n=13$ ) с так называемой неклассифицированной инфекцией мочевой системы или циститом.

В результате рентгенологического обследования в 15 случаях установлена предсуществующая патология в органах мочевой системы: пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) I–III степени ( $n=11$ ), удвоение мочеточников ( $n=4$ ). Соотношение степеней ПМР составило: ПМР I степени — 4 ребенка (в 1 случае с типом А рефлюксной нефропатией), ПМР II степени — 4 (у 1 ребенка — двусторонний), ПМР III степени — 3 ребенка. В соответствии с существующей терминологией данный вариант заболевания отнесен к осложненной инфекции мочевой системы, а случаи без предшествующей патологии — к неосложненной инфекции мочевой системы [11]. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей в возрасте от 3 лет до 10,6 года (медиана 6,6 года) с соотношением мальчики:девочки 2:13.

В утренней порции мочи исследовали содержание цитокинов — ИЛ-2, -4, -6, -8, -10, ИФН- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Цитокины определяли с помощью иммунологического анализа с использованием в качестве твердой фазы флюоресцентных микрочастиц, конъюгированных с моноклональными антителами к искомым цитокинам, на платформе двулучевого лазерного анализатора BIO-PLEX 200 (Boi-Rad, США), оснащенного программой BIO-PLEX MANAGER, версия 5,0. Полученные результаты (пг/мл) соотносились с индивидуальными значениями креатинина мочи (ммоль/л) и выражались как пг/ммоль Cr.

Определение проводилось двукратно: в первые 2 дня поступления в стационар и спустя 2–3 нед при выписке в периоде нормализации или остаточных явлений мочевого синдрома. Исследования осуществляли в лабораторном отделе НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАН.

Чувствительность (Se) показывает, какая будет доля больных (имеющих признаки пиелонефрита), у которых уровень данного цитокина повышен. В случае отрицательного результата (низких значений цитокинов) наличие пиелонефрита маловероятно. Специфичность (Sp) — способность при отсутствии признаков пиелонефрита не давать ложноположительных результатов (повышенных показателей цитокинов).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы «Statistica 6,0». Поскольку распределение уровня цитокинов не было нормальным (по критерию Колмогорова–Смирнова), различия между группами определяли с помощью непараметрического теста Краскала–Уоллиса и с использованием критерия Манна–Уитни. Для оценки связи между отдельными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Струмена: при  $r<0,25$  — слабая корреляция,  $r=0,2–0,7$  — умеренная,  $r>0,7$  — сильная. При проверке статистических гипотез значимые различия считались при  $p<0,05$ .

### Результаты

При обследовании контрольной группы медиана цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 была меньше нижнего порога чувствительности используемого метода. ИЛ-6 идентифицирован в моче у 3 детей, а ИФН- $\gamma$  — у 6 детей. ИЛ-8, ИЛ-10, ГМ-КСФ определялись у всех детей контрольной группы. Пределы нормальных колебаний цитокинов в моче в последующем учитывались при оценке показателей у детей с инфекцией мочевой системы.

Суммарно у пациентов с инфекцией мочевой системы, как и в контрольной группе, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО- $\gamma$  определялись соответственно у 13 и 16 детей (у 2 и 4 при первом и втором исследовании). В табл. 1 приведены сравнительные результаты определения уровня цитокинов в моче у пациентов 1-й (пиелонефрит) и 2-й групп (отсутствие признаков воспаления почечной паренхимы).

Повышенные показатели уровня ИЛ-6 наблюдались у детей 1-й группы (пиелонефрит) по сравнению со 2-й группой, где медиана значений располагалась ниже предела чувствительности. Достоверное превышение нормативов касалось всех остальных цитокинов у пациентов 1-й группы ( $p<0,05...<0,001$ ), за исключением ИФН- $\gamma$  ( $p<0,05...<0,01$ ). Значимо большие величины концентрации цитокинов в моче при пиелонефрите по сравнению со 2-й группой (без пиелонефрита) отмечены в отношении ГМ-КСФ ( $p<0,02$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $p<0,02$ ). У детей 1-й группы с пиелонефритом обращало внимание соотношение

Таблица 1. Концентрация мочевых цитокинов у обследованных детей

Цитокин	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=13)	$p_{1-2}$	Контроль (n=15)
ИЛ-6	5,806 (0–15,344)	– ^ (0–10,401)	–	– ^ (0–1,008)
Частота идентификации, n (q)	9 (0,56)	4 (0,31)		4 (0,31)
Частота повышенных концентраций, n (q)	6 (0,38)	1 (0,08)		1 (0,08)
ИЛ-8	36,225 (0,2–181,2)#	7,846 (0,052–28,583)	<0,05	1,299 (0,025–2,118)
Частота идентификации, n (q)	16 (1,00)	13 (1,00)		15 (1,00)
Частота повышенных концентраций, n (q)	12 (0,75)	8 (0,63)		
ИЛ-10	0,288 (0,082–0,942)**	0,182 (0,068–0,405)*	–	0,082 (0,044–0,200)
Частота идентификации, n (q)	16 (1,00)	13 (1,00)		15 (1,00)
Частота повышенных концентраций, n (q)	12 (0,75)	3 (0,23)		
ГМ-КСФ	4,387 (1,100–14,525)**	1,853 (0,763–4,315)**	<0,02	0,914 (0,422–1,921)
Частота идентификации, n (q)	16 (1,00)	13 (1,00)		15 (1,00)
Частота повышенных концентраций, n (q)	9 (0,56)	5 (0,38)		
ИФН-γ	0,233 (0–0,802)	0,033 (0–0,125)	<0,02	0,070 (0–0,210)
Частота идентификации, n (q)	9 (0,56)	7 (0,54)		6 (0,40)
Частота повышенных концентраций, n (q)	5 (0,31)	–		
ИЛ-10/ИФН-γ	1,24	5,52	–	–

Примечание. Концентрация цитокинов в пг/ммоль Сг, Ме (min–max).

^ – Медиана меньше нижнего предела чувствительности.

p по сравнению с контрольной группой: \* –  $p < 0,02$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; # –  $p < 0,001$ .

ИЛ-10/ИФН-γ, равное 1,24 и практически одинаковое в сравнении с нормой, что было связано с параллельным нарастанием содержания в моче обоих цитокинов. Во 2-й группе данный показатель превышал контрольные значения почти в 5 раз, главным образом за счет низкого уровня ИФН-γ.

Превышение нормативов отмечалось чаще у детей с пиелонефритом и, если относительно ИЛ-8 и ГМ-КСФ оно было несущественным ( $q=0,75$ ,  $q=0,62$  и  $q=0,56$ ,  $q=0,38$  соответственно), то по другим цитокинам имели место более значительные различия. В частности, высокие значения концентрации ИЛ-6 зарегистрированы у 1/3 пациентов 1-й группы ( $q=0,38$ ), а во 2-й группе – только у одного больного ( $q=0,08$ ); почти в 3 раза чаще при пиелонефрите повышался уровень ИЛ-10 ( $q=0,62$  и  $q=0,23$ ), а уровень ИФН-γ был увеличен только в случае наличия признаков вовлечения почечной ткани ( $q=0,31$ ).

Повышенные концентрации изучаемых цитокинов были зарегистрированы по одному или по нескольким показателям (рис. 1). Суммарно при пиелонефрите

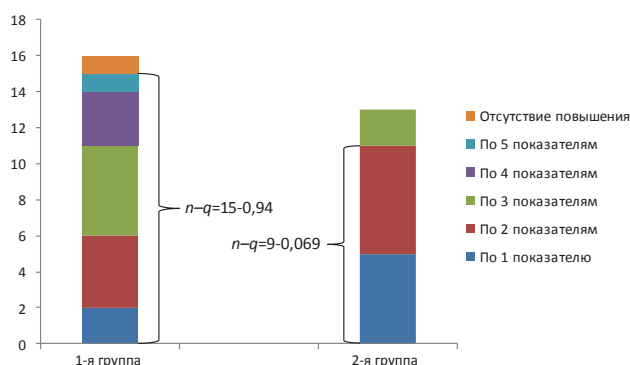


Рис. 1. Частота повышенных значений цитокинов в моче у детей с инфекцией мочевой системы. (Составлено автором)

они отличались от нормы у 15 из 16 детей ( $q=0,94$ ) и чаще по двум и более цитокинам. У пациентов с отсутствием почечного воспаления высокие значения концентрации цитокинов в моче в совокупности были установлены в 9 из 13 наблюдений ( $q=0,69$ ): у 5 детей – по одному цитокину, у 4 – по трем. В отличие от детей 1-й группы не было отмечено повышения концентрации одновременно двух, четырех и пяти цитокинов.

Рассмотрение процентных долей цитокинов в суммарной их концентрации выявило определенные закономерности (рис. 2). Наличие инфекции мочевой системы без явных признаков воспаления паренхимы почек сопровождалось на фоне умеренного нарастания общего содержания цитокинов в моче ( $p > 0,05$ ) снижением доли ИФН-γ (в 10 раз), ГМ-КСФ (в 2 раза) и ИЛ-10 (почти в 2 раза) с увеличением процентного вклада ИЛ-8 (в 1,4 раза). При развитии пиелонефрита происходило 20-кратное по сравнению с нормой нарастание суммарного содержания цитокинов в моче и увеличение доли ГМ-КСФ, ИЛ-6. Доля ИФН-γ и ИЛ-8 в процентном отношении

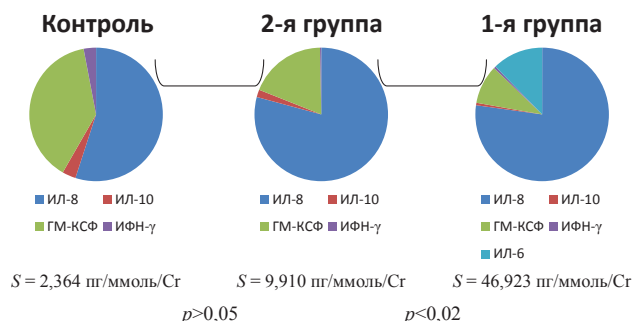


Рис. 2. Спектр мочевых цитокинов при инфекции мочевой системы у детей (в %). (Составлено автором)

не претерпевало существенных изменений в сравнении с детьми 2-й группы (без пиелонефрита).

Значимость повышенных показателей исследуемых цитокинов в моче в качестве диагностических признаков пиелонефрита показана в табл. 2. Чувствительность таких цитокинов, как ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ , оказалась достаточно низкой ввиду сравнительно редкого обнаружения их повышенных значений, но в случае наличия последних вероятность пиелонефрита была достаточно велика (специфичность 62,07 и 62,07%). Нарастание уровня ИЛ-8, ИЛ-10 и ГМ-КСФ носило более существенный характер в качестве дополнительных критериев пиелонефрита (чувствительность 75,00, 62,50, 56,25% соответственно), и их специфичность была близка к показателям предыдущих цитокинов. Наибольшей диагностической ценностью обладало повышение в моче уровня двух и более цитокинов (чувствительность 81,25%; специфичность 75,86%).

У детей с осложненной инфекцией мочевой системы нарастание содержания цитокинов в моче встречалось чаще, особенно в отношении ГМ-КСФ (в 3,5 раза) и ИЛ-6 (в 2,4 раза). Тем не менее достоверные различия показателей концентрации зарегистрированы только в отношении ГМ-КСФ ( $p < 0,02$ ). Соотношение ИЛ-10/ИФН- $\gamma$  было значительно выше у детей с неосложненной инфекцией мочевой системы (6,88) по сравнению с пациентами, имеющими предшествующую патологию органов мочевой системы (1,84).

Исследование взаимоотношения уровня цитокинов мочи в общей группе детей с инфекцией мочевой системы показало сильную обратную корреляцию содержания ИФН- $\gamma$  с уровнем ИЛ-6 и ИЛ-10 (рис. 3). Сильная положительная корреляция имела место

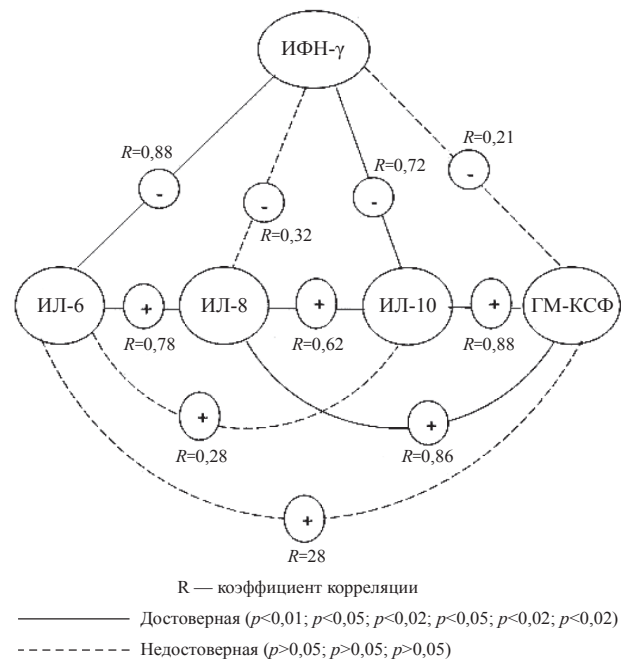


Рис. 3. Коррелятивные связи уровня цитокинов мочи при инфекции мочевой системы у детей ( $n = 29$ ). (Составлено автором)

между уровнем ИЛ-10 и уровнем ГМ-КСФ. Положительные связи зарегистрированы между уровнем ИЛ-8 и уровнем ГМ-КСФ и ИЛ-6 (сильная корреляция), а также с уровнем ИЛ-10 (умеренная корреляция). Остальные взаимосвязи носили недостоверный характер.

## Обсуждение

Проведенное исследование у детей с инфекцией мочевой системы установило повышение суммарной концентрации цитокинов в моче, достигающее

Таблица 2. Диагностическая ценность определения цитокинов в моче при пиелонефрите

Цитокин		1-я группа (пиелонефрит) $n = 16$	2-я группа (без пиелонефрита) $n = 13$	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИЛ-6:	↑	6	1	37,50	62,07
	N	10	12		
ИЛ-8:	↑	12	8	75,00	58,62
	N	4	5		
ИЛ-10:	↑	10	2	62,50	75,86
	N	6	11		
ГМ-КСФ:	↑	9	5	56,25	58,62
	N	7	8		
ИФН- $\gamma$ :	↑	5	—	31,25	62,07
	N	11	13		
Все цитокины:	2 и >	13	4	81,25	75,86
		3	9		

Примечание. ↑ — уровень повышен; N — норма.



20-кратной значимости при поражении почечной паренхимы, что является свидетельством вовлеченности медиаторов иммунной системы в механизмы воспаления органов мочевой системы. Медиана тестируемых ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  находилась ниже порога чувствительности используемого метода, что согласуется с результатами определения указанных цитокинов в сыворотке крови у детей с бактериальными инфекциями [12].

Выявленное повышение концентрации ИЛ-6 у детей с пиелонефритом, в отличие от пациентов с неклассифицируемой инфекцией мочевой системы или циститом (лишь в одном случае), может служить дополнительным диагностическим критерием, что созвучно с более ранними исследованиями [3, 5, 13, 14] и отражает выраженность тубулоинтерстициальных изменений в почке [15]. Патогенетическое участие ИЛ-6 в поражении почек, вероятно, связано с влиянием (совместно с трансформирующим фактором роста- $\beta$ ) на дифференцировку Т-хелперов-17, ответственных за инфильтрацию воспалительными клетками и тканевую деструкцию [16].

В результате бактериальной адгезии на эпителии при инфицировании мочевого тракта помимо ИЛ-6 освобождается другой провоспалительный цитокин — ИЛ-8 [17], обеспечивающий миграцию лейкоцитов и формирование клеточного инфильтрата [18]. В собственных наблюдениях отмечено значительное увеличение концентрации ИЛ-8 в моче, что согласуется с данными других авторов [13, 19]. Тем не менее не представляется возможным отнести указанный цитокин к маркерам почечного поражения ввиду примерно одинаковой частоты высоких значений, независимо от локализации инфекции мочевой системы и малой специфичности данного теста, хотя по статистике уровень ИЛ-8 в моче был значимо выше при пиелонефрите. Этот вывод подтверждается наблюдениями об отсутствии связи уровня ИЛ-8 с выраженностью тубулоинтерстициальных изменений почек [15] и в определенной степени противоречит точке зрения на его значение в качестве предиктора прогрессирования нефросклероза у детей со вторичным пиелонефритом [2].

Третий из провоспалительных цитокинов — ГМ-КСФ обнаружен нами в моче детей с инфекцией мочевой системы впервые, и повышенные значения его концентрации были в большей степени характерны для пиелонефрита. Данный цитокин продуцируется локально под воздействием липосахарида грамотрицательных негативных бактерий [15] и выполняет роль ростового фактора лейкоцитов, моноцитов, дендритных клеток [20, 21]. Именно эти свойства ГМ-КСФ, по-видимому, обуславливают его участие в усилении воспалительного ответа на инфицирующие мочевой тракт уропатогены.

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 оказался повышенным независимо от степени

вовлечения в патологический процесс почечной паренхимы, хотя частота встречаемости его увеличенных концентраций была в 3 раза выше у детей с пиелонефритом. Он выполняет протективные функции по подавлению иммунопатологии [22], а также воспалительного процесса в межтканевой ткани почек [23], и его содержание в моче снижается по мере нарастания тубулоинтерстициальных изменений [4, 15, 24, 25].

С другой стороны, ИЛ-10 способен снижать резистентность в отношении многих патогенов [22] и стойкое нарастание значений его мочевой концентрации установлено у детей с хроническим пиелонефритом в отличие от пациентов с неинфицированными аномалиями развития почек или циститом [26]. Поэтому нейтрализация ИЛ-10 может оказаться ценным средством усиления иммунного ответа при хронических инфекциях. Примечательно, что продукция ИЛ-10 нарастает при инстилляции мочевого пузыря липосахаридом кишечной палочки [27], а повышение его содержания в моче обнаружено у детей с рефлюксной нефропатией [1, 28].

Частота идентификации ИФН- $\gamma$ , обладающего функциями про- и противовоспалительных цитокинов, была примерно одинаковой как у здоровых детей, так и у пациентов с различными вариантами инфекции мочевой системы. Повышение уровня ИФН- $\gamma$  в моче встречалось только при пиелонефрите (в 1/3 случаев), при этом значения данного цитокина достоверно превышали показатели у детей без признаков воспаления почечной ткани. Эти результаты в определенной степени противоречат другому исследованию у детей с хроническим пиелонефритом, в котором ИФН- $\gamma$  также был идентифицирован в моче, но его уровень достоверно не отличался от нормативов [29].

ИФН- $\gamma$ , продукт Т-хелперов 1-го типа, находится в конкурентных взаимоотношениях с ИЛ-10 из семейства Т-хелперов 2-го типа и определяет развитие иммунитета по клеточному пути с активацией антигенпрезентирующих и фагоцитарных функций макрофагов, а также их микробицидного потенциала через индукцию «кислородного взрыва», тем самым играя важную роль в резистентности ко многим бактериям [30].

Принимая во внимание регуляторную роль Т-клеток, продуцирующих ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$ , в резистентности к инфекции или ее персистенции [31], целесообразно в оценке иммунного статуса рассматривать соотношение данных цитокинов, в норме близкое к 1,0 [32]. Выявлено, что у больных с сепсисом исходно этот показатель превышал единицу в основном за счет увеличения продукции ИЛ-10, а по мере выздоровления или при использовании иммуномодуляторов значительно снижался в связи с нарастанием концентрации ИФН- $\gamma$  в отличие от группы сравнения, где он продолжал снижаться [32, 33].

В собственных исследованиях соотношение ИЛ-10/ИФН- $\gamma$  оказалось близко к нормативам при пиелонефрите в отличие от пациентов без локализации мочевой инфекции в почках; у последних оно было почти в 5 раз выше, главным образом за счет сниженного уровня ИФН- $\gamma$ . На наш взгляд, указанная закономерность отражает большую напряженность в случае почечного воспаления первой фазы антибактериального иммунного ответа с преобладанием функций Т-хелперов 1-го типа, тем более что в группе без пиелонефрита уровень ИЛ-10 в моче значимо не отличался. В то же время данные изменения могут создавать предпосылки к развитию иммунопатологии с исходом в нефросклероз ввиду активации клеточных механизмов, ответственных за цитотоксичность и апоптоз.

### Заключение

Таким образом, нами установлено, что при пиелонефрите имеет место 20-кратное нарастание суммарной концентрации изучаемых цитокинов в моче с наибольшим вкладом ИЛ-8, хотя частота его повышенных значений мало отличалась от случаев с неклассифицируемой инфекцией мочевой системы. Встречаемость высоких показателей ГМ-КСФ,

второго по доле в цитокиновом спектре мочи, была примерно одинакова в рассматриваемых группах, несмотря на более высокий уровень при пиелонефрите. Содержание ИЛ-10 в моче значительно чаще (более чем в 3 раза) повышалось при пиелонефрите, чем у больных без такового, что свидетельствует о высокой диагностической ценности этого показателя. Несмотря на относительную редкость повышения концентрации ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  при пиелонефрите (примерно у 1/3 пациентов), они обладали высокой клинической значимостью, так как в случае неклассифицируемой инфекции мочевой системы подобные значения либо не регистрировались вообще (ИФН- $\gamma$ ), либо обнаруживались в единичном наблюдении. Самая высокая чувствительность и специфичность изучаемых цитокинов как критериев пиелонефрита наблюдалась при нарастании продукции двух из них или более. Особенности цитокинового анализа позволяют расширить представление о патогенезе пиелонефритических изменений на стадии острого интестиниального воспаления и тканевой деструкции с участием ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ, а также с вероятностью участия иммунной агрессии или иммуносупрессии (ИЛ-10/ИФН- $\gamma$ ).

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Williams G., Fletcher J.T., Alexander S.I., Craig J.C. The variability of inflammatory mediators such as cytokines in children with urinary tract infection and vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2015; 31: 1: 179–184.
- Пекарева Н.А., Чупрова Л.В., Лоскутова С.А. Патогенетическое значение изучения динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей. *Педиатрия* 2008; 3: 23–27. (Pekareva N.A., Chuprova L.V., Loskutova S.A. Pathogenetic significance of studying the dynamics of cytokines in chronic obstructive pyelonephritis in children. *Pediatr* 2008; 3: 23–27. (in Russ))
- Ситникова В.П., Пашкова Ю.В., Ремизов Б.А. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов при нефропатиях у детей. *Мат. X Российского конгресса по детской нефрологии. Медицинский вестник Юга России (Ростов-на-Дону)* 2012; приложение: 83–84. (Sitnikova V.P., Pashkova Yu.V., Remizov B.A. Diagnostic value of research of level of cytokines in nephropathies in children. *Mat. of the X Russian congress on a children's nephrology. Medicinskij vestnik Juga Rossii (Rostov-na-Donu)* 2012; suppl: 83–84. (in Russ))
- Зорин И.В. Закономерности формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей. Автореф. дисс. ... д.м.н. Оренбург, 2015; 55. (Zorin I.V. Naturally determined character of forming and progression of tubulointerstitial affection in children. *Avtoref. diss. ... d.m.n. Orenburg*, 2015; 55. (in Russ))
- Roilidis E., Papachriston F., Gioulekas E. et al. Increased urine Interleukin-6 concentrations correlates with pyelonephritic changes on 99-Tc-dimercaptosuccinic acid scan in neonates with urinary tract infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 904–907.
- Кетлинский С.А., Симбирский А.С. Цитокины. СПб: ООО «Издательство «Фолиант», 2008; 552. (Ketlinskij S.A., Simbirskij A.S. Cytokines. SPeterburg: ООО «Izdatel'stvo foliant», 2008; 552. (in Russ))
- Waldherr R., Noronha I.L., Niemir Z. et al. Expression of cytokines and growth factors in human glomerulonephritides. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 471–478.
- Игнатова М.С. Методы обследования ребенка с патологией органов мочевой системы. *Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М: МИА, 2011; 109–123. (Ignatova M.S. Methods of examination of children with pathology of organs of the urinary system. In: Children's nephrology. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: MIA, 2011; 109–123. (in Russ))*
- Тяблоева Л.Т., Кириллов В.И. Вопросы классификации инфекций органов мочевой системы у детей. *Мат. III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003; 31–34. (Tebloeva L.T., Kirillov V.I. The classification of infection of the urinary system in children. Materials III of the Congress of pediatricians-nephrologists of Russia. SPeterburg, 2003; 31–34. (in Russ))*
- Длин В.В., Османов И.М., Корсунский А.А., Малкох А.В. Пиелонефрит. В кн.: *Инфекция мочевой системы у детей. Под ред. В.В. Длин. И.М. Османова, О.Л. Чуговой. М.: ООО «М-Арт», 2011; 133–174. (Dlin V.V., Osmanov I. M., Korsunskij A.A., Malkoch A.V. Pyelonephritis. In: Infection of uric system at children. V.V. Dlin. I.M. Osmanov, O.L. Chugunova (eds). Moscow: ООО «M-Art», 2011; 133–174. (in Russ))*
- Naber K.A., Bergman B., Bishop M.C. et al. Guidelines on urinary and Male Genital Tract infections European Association of Urology. 2013; [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752870](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752870).
- Маянский Н.А., Мельничук О.С., Филянская Е.Г. и др. Мультиплексный анализ цитокинов у детей с фебрильными инфекциями. *Лабораторная диагностика в педиатрии*

- 2011; 3: 15–19. (Majanskij N.A., Mel'nichuk O.S., Filjanskaja E.G. et al. Multiplex analysis of cytokines in children with febrile infections. *Laboratornaja diagnostika v pediatrii* 2011; 3: 15–19. (in Russ))
13. Козлова В.В. Клинико-патогенетические особенности пиелонефрита у детей и пути повышения эффективности лечения. Автореф. дисс. ... к.м.н. Пермь, 2007; 26. (Kozlova V.V. Clinical-pathogenetic features of pyelonephritis in children and ways to improve the effectiveness of treatment. *Avtoref. diss. ... k.m.n. Perm'*, 2007; 26. (in Russ))
  14. Tullus K., Escobar-Billing R., Fituri O. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and Interleukin-6 in urine during acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1198–1202.
  15. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей. М: «Медицина» 2005; 93. (Kartamyшева N.N., Chumakova O.V., Kucherenko A.G. Tubulointerstitial changes in chronic kidney disease in children. Moscow: «Meditsina» 2005; 93. (in Russ))
  16. Holland S.M., Freman A., Bellanti J.A. Immunity to bacteria. *Immunology. Clinical applications in health and disease*. J.A. Bellanti (ed.). US, Bethesda, Maryland, I Care Press 2012; 429–456.
  17. Svanborg C., Agace W., Hadges S. et al. Bacterial adherence and mucosal cytokine production. *Ann NY Acad Sci* 1994; 730: 162–181.
  18. Ragnarsdottir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2012; doi: 10.1007/S0467-011-208901.
  19. Меркоданова Ю.А. Клинико-диагностическое значение медиаторов воспаления и фиброгенеза при хроническом пиелонефрите у детей. Автореф. дисс. ... к.м.н. Саратов, 2011; 25. (Merkodanova Yu.A. Clinical-diagnostic value of mediators of inflammation and fibrogenesis in chronic pyelonephritis in children. *Avtoref. diss. ... k.m.n. Saratov*, 2011; 25. (in Russ))
  20. Gamble J.R., Elliot M.J., Jaipargas E. et al. Regulation of human monocyte adherence by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7169–7173.
  21. Inaba K., Inaba M., Romani N. et al. Generation of Large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1992; 176: 1613–1702.
  22. Moore R.W., de Wall Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683–765.
  23. Niemir L.I., Ondracek M., Dworacki G. et al. In situ upregulation of IL-10 reflects the activity of human glomerulonephritides. *Amer J Kidney Dis* 1998; 32: 80–92.
  24. Лучанинова В.Н., Семешина О.В., Маркелова Е.В. и др. Диагностическая значимость ИЛ-10 в моче детей с различными заболеваниями почек. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: 4: 207–208. (Lutchaniniva V.N., Semeshina O.V., Markelova E.V. et al. Diagnostic significance of urinary IL-10 in children with various diseases of kidney. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2015; 60: 4: 207–208. (in Russ))
  25. Neveus T. Can postpyelonephritic renal scarring be prevented. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1: 187–190.
  26. Плешкова Е.М. Патогенетические основы биорадикальных и иммунных нарушений в диагностике и лечении инфекций мочевой системы у детей. Автореф. дисс. ... д.м.н. Смоленск, 2014; 48. (Pleshkova E.M. Pathogenetic basis biologically and immune disorders in the diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Avtoref. diss. ... d.m.n. Smolensk*, 2014; 48. (in Russ))
  27. Olsson L.E., Wheeler M.A., Sessa W.C., Weiss R.M. Bladder instillation and intraperitoneal injection of *Escherichia coli* lipopolysaccharide up-regulate cytokines and iNOS in rat urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 1203–1208.
  28. Кучеренко А.Г., Паунова С.С., Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. Цитокины при некоторых формах obstructive уропатий у детей. *Вопр соврем педиатр* 2004; 3: 82–83. (Kucherenko A.G., Paunova S.S., Smirnov I.E., Hovorostov I.N. Cytokines in some forms of obstructive uropathies in children. *Vopr sovrem pediater* 2004; 3: 82–83. (in Russ))
  29. Агафонова Е.В., Велижинская Т.А., Зиятдинова Н.В. Показатели цитокинового профиля при хронических пиелонефритах у детей: клинические параллели. *Новости «Вектор-Бест»* 2008; 47: 5–7. (Agafonova E.V., Velizhinskaja T.A., Zijatdinova N.V. Indicators of cytokine profile in chronic pyelonephritis in children: clinical Parallels. *Novosti «Vektor-Best»* 2008; 47: 5–7. (in Russ))
  30. Shtrichman R., Samuel C.E. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4: 251–259.
  31. Ярилин А.А. Системы цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. *Иммунология* 1997; 5: 7–14. (Jarilin A.A. System of cytokines and principles of its functioning in norm and pathology. *Immunologija* 1997; 5: 7–14. (in Russ))
  32. Trinchieri G. Regulatory role of T cells producing both interferon gamma and interleukin 10 in persistent infection. *J Exp Med* 2001; 194: 53–57.
  33. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Иммунокорригирующее лечение при инфекциях — вопросы стратегии. В кн.: *Успехи клинической иммунологии и аллергологии*. Под ред. А.В. Караулова. Изд-во «Региональное отделение РАЕН», 2001; 199–227. (Kuznecov V.P., Markelova E.V., Kolesnikova N.V. et al. Immunocorrective treatment for infections — a strategy. In: *Achievements of clinical immunology and allergology*. A.V. Karaulov (ed.). *Izdatel'stvo «Regional'noe otdelenie RAEN»*, 2001; 199–227. (in Russ))

Поступила 01.06.2016

Received on 2016.06.01