

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-226-5-30>

ENZYME-CYTOKINE MARKERS OF THE FUNCTIONAL STATE OF TUBULAR NEPHROTHELIUM IN CHILDREN WITH CONGENITAL VESICOURETERAL REFLUX

ЕНЗИМО-ЦИТОКІНОВІ МАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КАНАЛЬЦЕВОГО НЕФРОТЕЛІУ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМ МІХУРОВО-СЕЧОВІДНИМ РЕФЛЮКСОМ

Myhal L. Ya.

*Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher at the Biochemistry
Laboratory
SI "Academician O. F. Vozianov Institute
of Urology to National Academy
of Medical Sciences of Ukraine"*

Kalinina N. A.

*Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher at the Immunology
Laboratory
SI "Academician O. F. Vozianov Institute
of Urology to National Academy
of Medical Sciences of Ukraine"*

Kindy B. A.

*6 th year Student of the Faculty
of Medicine № 1
Bohomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine*

Мигаль Л. Я.

*кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник
лабораторії біохімії
ДУ «Інститут урології імені
академіка О. Ф. Возіанова
Національної академії медичних наук
України»*

Калініна Н. А.

*кандидат біологічних наук
старший науковий співробітник
лабораторії імунології
ДУ «Інститут урології імені
академіка О. Ф. Возіанова
Національної академії медичних наук
України»*

Кіндій Б. А.

*студент 6 курсу медичного
факультету № 1
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна*

Вроджений міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) займає чільне місце у структурі дитячої урологічної патології [1, с. 198-199]. Зворотний потік сечі із сечового міхура у напрямку нирок у хворих на МСР має ушкоджуючу дію на паренхіму нирки та сприяє поширенню інфекції з сечового міхура у верхні сечові шляхи та нирки. Часті атаки останньої досить швидко призводять до зморщування нирки, самі тяжкі наслідки мають двобічні зміни. Рефлюкс-нефропатія є однією із головних причин стійкої гіпертензії у дітей та підлітків та може

супроводжувати перехід захворювання до термінальної стадії [2, с. 107-110; 3, с. 14-15]. Позиції лідера у розвитку та прогресуванню хронічної хвороби нирок у дітей займають саме вроджені вади нирок і сечовивідних шляхів (у 52,8% випадків), у тому числі і вроджений МСР [4, с. 421]. Важливе значення у патогенезі ушкодження паренхіми нирки, у першу чергу тубулоінтерстицію, у дітей з МСР надається гіпоксії, яка стимулює як активацію тубулярних гідролаз лізосомного походження з умовно реноспецифічними властивостями, зокрема N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (НАГ) та її термостабільного ізоферменту НАГ В – маркерів функціонального стану тубулярного нефротелію [5, с. 84-88; 6, с. 37-45], так і виробку прозапальних цитокінів, зокрема фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), головними продуцентами якого є клітини моноцитарно-макрофагального ряду, та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), який має великий спектр імунологічної активності, у тому числі посилює синтез багатьох інтерлейкінів, стимулює продукцію простагландинів та колагенез фібробластів [7, с. 45-49]. Як відомо, прозапальні цитокіни сприяють накопиченню екстрацелюлярного матриксу, що є причиною розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу. При цьому рівні цитокіну ФНП- α при пошкодженні тканин збільшуються першими, запускаючи складний каскад запальних реакцій, стимулюють викид інших прозапальних цитокінів та медіаторів запалення [8, с. 40-41].

Мета дослідження – визначення рівнів активності НАГ, НАГ В, вмісту ФНП- α та ІЛ-1 β як ензимо-цитокінових маркерів функціонального стану каналцевого нефротелію у сечі дітей з вродженим МСР.

Матеріали і методи. Обстежено 58 пацієнтів (49 дівчаток та 9 хлопчиків) віком від 1 року до 15 років з верифікованим діагнозом – вроджений МСР та 25 практично здорових дітей (референтна група). На однобічний МСР хворіло 27 дітей (група 1), на двобічний – 31 дитина (група 2). Функція нирок хворих дітей на момент дослідження збережена, атак гострого або загострення хронічного пієлонефриту не спостерігалось. Дослідження активності НАГ, НАГ В, вмісту ФНП- α та ІЛ-1 β у сечі здійснювали до реконструктивного лікування. Визначення рівнів активності НАГ, НАГ В вмісту ФНП- α та ІЛ-1 β проводили в ранковій порції сечі, яка була отримана після фізіологічного сечовипускання. Ензимологічну активність НАГ та НАГ В сечі розраховували у мкмольх пара-нітрофенолу, що утворився протягом 1 години інкубації, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі. Вміст ФНП- α та ІЛ-1 β сечі визначали імуоферментним методом з використанням тест-систем у відповідності з інструкцією виробника.

Результати досліджень. Встановлено, що у сечі дітей референтної групи активність загальної НАГ з урахуванням середньої арифметичної величини та її похибки ($M \pm m$) дорівнює $11,64 \pm 0,72$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, активність її термостабільного ізоензиму НАГ В – $1,56 \pm 0,096$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, вміст ФНП- α становить $9,7 \pm 2,1$ пг/мл, вміст ІЛ-1 β – $13,9 \pm 1,7$ пг/мл. У зв'язку з тим, що активність ензимів та вміст цитокінів, що досліджувалися, у сечі пацієнтів з вродженим МСР у певній частини хворих відповідають значенням контролю, аналіз фактичного матеріалу даного дослідження проводився тільки у тих пацієнтів, у яких їх рівні перевищували верхню межу референтних значень. Отримані результати показали, що рівні активності загальної НАГ у сечі хворих на вроджений однобічний МСР (група 1) дорівнювали $24,76 \pm 0,94$ мкмоль/год/ммоль креатиніну ($p < 0,001$ у порівнянні з даними контролю) проти $27,13 \pm 1,17$ у хворих на вроджений двобічний МСР (група 2); рівні активності термостабільного ізоензиму НАГ В у сечі хворих на вроджений однобічний МСР дорівнювали $6,56 \pm 0,31$ мкмоль/год/ммоль креатиніну ($p < 0,001$ у порівнянні з даними контролю) проти $7,58 \pm 0,37$ у хворих на вроджений двобічний МСР (група 2). Встановлені факти свідчать про залежність рівнів активності всіх умовно реноспецифічних ензимів, що досліджувалися, від локалізації вродженого МСР (одно- або двобічного). Так, у хворих на вроджений двобічний МСР має місце значно вищий рівень сечової активності як загальної НАГ, так і НАГ В ($p < 0,05$). У той же час вміст ФНП- α у сечі хворих на вроджений однобічний МСР у групі 1 дорівнював $64,8 \pm 4,9$ пг/мл ($p < 0,001$ у порівнянні з даними контролю) проти $83,7 \pm 8,3$ пг/мл у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-1 β у сечі хворих на вроджений однобічний МСР у групі 1 дорівнював $24,5 \pm 1,7$ пг/мл ($p < 0,001$ у порівнянні з даними контролю) проти $29,7 \pm 1,9$ пг/мл у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Встановлені факти свідчать про статистично значущу залежність як рівнів активності умовно реноспецифічних ензимів – загальної НАГ та активності її термостабільного ізоферменту НАГ В, так і рівнів екскреції прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-1 β від локалізації вродженого МСР (одно- або двобічного). Отже, у хворих на двобічний вроджений МСР гіпоксично-ішемічні та запальні процеси, за даними визначення показників, що досліджувалися, є більш суттєво виражені. Зауважимо, що між рівнями активності НАГ та вмістом ІЛ-1 β у сечі дітей з вродженим МСР має місце високий кореляційний зв'язок ($r = 0,71 \pm 0,03$).

Висновки. 1. Вірогідне підвищення активності НАГ, НАГ В та вмісту ФНП- α та ІЛ-1 β у сечі дітей з вродженим МСР свідчить про їх високу діагностичну інформативність та про ймовірність наявності та прогресування процесів ішемізації, імунного запалення та фіброзування в паренхімі нирок у цих пацієнтів, особливо це стосується тих дітей, яких вроджений патологічний стан має двобічну локалізацію, а встановлені зміни перелічених показників виражені ще більш суттєвіше.

2. Дослідження рівнів активності загальної НАГ, її термостабільного ізоферменту НАГ В та вмісту ФНП- α та ІЛ-1 β як інформативних маркерів функціонального стану каналцевого нефротелію у сечі дітей з вродженим МСР є доцільним щодо своєчасної діагностики, лікування та попередження прогресування цього патологічного стану.

Література:

1. Зоркин С. Н., Хворостов И. Н., Смирнов И. Е., Дворяковский И. В., Скутина Л. Е. Патогенетические основы формирования и принципы лечения обструктивных уropатий у детей. *Вісник Вінницького Нац. університету*. 2007. Т. 11 (1/1). С. 198-204.

2. Морозова О. Л., Морозов Д. А., Лакомова Д. Ю., Яковлев В. В., Ростовская В. В., Будник И. А., Мальцева Л. Д. Рефлюкс-нефропатия у детей: ранняя диагностика и мониторинг. *Урология*. 2017. № 4. С. 107-112.

3. Лавренчук О. В., Багдасарова И. В. Хроническая болезнь почек: рефлюкс-нефропатия у детей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. Т. 9, № 3. С. 13-16.

4. Кушніренко С. В. Етіологія хронічної хвороби нирок у дітей. *Урологія*. 2019. Т. 91, № 4. С. 420-423.

5. Mohkam M., Ghafari A. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Ped. Nephrology*. 2015. № 3 (3). P. 84-91.

6. Мельник А. А. Диагностическая роль N-ацетил- β -D- глюкозаминидазы как раннего маркера повреждения почек. *Нирки*. 2016. № 4. С. 37-47.

7. Зайкова Н. М., Длин В. В., Синицына Л. А., Корсунский А. А., Гацкан Ш. Г. Маркеры определения степени фиброгенеза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Педиатрия*. 2015. № 3. С. 45-51.

8. Луньова Г. Г., Кривенко Є. О. Зміна рівнів прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-17) та розчинних молекул адгезії (VCAM-1 та Е-селектину) у хворих на хронічний гломерулонефрит в залежності від стадії (II чи III) хронічної хвороби нирок. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2011. № 4. С. 39-43.