

© Коллектив авторов, 2010

М.В. Кудин, А.В. Скрипкин, Ю.Н. Фегоров

ВЛИЯНИЕ ЭКОПАТОГЕНОВ НА УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ МЕМБРАННЫХ АНТИГЕНОВ И ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ С РАЗВИТОЙ ЦЕМЕНТНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ

МУЗ Вольская центральная районная больница, г. Вольск, РФ

Обследованы 79 детей с нефропатиями (29 с хроническим гломерулонефритом – ХГН и 50 с хроническим обструктивным пиелонефритом – ХОП) и 26 практически здоровых детей в возрасте 5–16 лет. У детей с нефропатиями в экологически неблагоприятном регионе (основная группа) отмечено значительное увеличение содержания $TNF\alpha$ и снижение концентрации IL6. У пациентов с ХГН и ХОП, проживающих в условно чистой зоне (группа сравнения), значения $TNF\alpha$ также были повышены, а IL6 – снижены по сравнению с контролем. Степень изменений этих показателей была более выраженной у пациентов основной группы. У детей с ХГН и ХОП основной группы был значительно повышен sCD4, а концентрация IL2 практически не отличалась от контроля. У детей с ХГН группы сравнения значения IL2 существенно превышали показатели здоровых детей и пациентов с ХГН основной группы. Содержание IL10 у детей с ХГН основной группы было в 22,5 раза меньше по сравнению с контрольной группой и в 9,2 раза меньше относительно больных ХГН группы сравнения. Концентрация sICAM-1 у пациентов с нефропатиями основной группы и группы сравнения была повышена относительно контроля, у детей с ХГН из условно чистой зоны этот показатель превышал значения у больных ХГН основной группы. Показано влияние экопатогенов на содержание про- и противовоспалительных цитокинов у детей с нефропатиями, проживающих в экологически неблагоприятных условиях.

Ключевые слова: дети, хронический гломерулонефрит, хронический обструктивный пиелонефрит, растворимые мембранные антигены, цитокины, экопатогены.

Authors examined 79 children with nephropathies (29 with chronic glomerulonephritis – ChGN and 50 with chronic obstructive pyelonephritis – ChOP) and 26 practically healthy children aged 5–16 years. Children with nephropathies—residents of region with bad environment (1st group) had significantly increased level of $TNF\alpha$ and decreased concentration of IL6. Patients with ChGN and ChOP from «clear» region (2nd group) had also increased $TNF\alpha$ and decreased IL6 in comparison with control. Changes of these parameters were more significant in patients of 1st group. Children with ChGN and ChOP in 1st group had significantly increased sCD4, and IL2 concentration in this group had no significant differences with control. IL2 level in patients of 2nd with ChGN was significantly higher than in patients of 1st group with ChGN. IL10 concentration in patients of 1st group with ChGN was 22,5 times less than in control and 9,5 times less than in patients of 2nd group with ChGN. Concentration of sICAM-1 in patients with nephropathies in 1st group and in 2nd group was higher than in control, and it was higher in patients with GN from «clear» zone than in patients with GN from «dirty» zone. Examination showed influence of environmental pathogens upon level of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with renal diseases – residents of regions with bad environmental conditions.

Key words: children, chronic glomerulonephritis, chronic obstructive pyelonephritis, soluble membrane antigens, cytokines, environmental pathogens.

Контактная информация:

Кудин Михаил Викентьевич – к.м.н., засл. врач РФ, врач-педиатр высшей категории, главный врач МУЗ Вольская ЦРБ

Адрес: 412900 Саратовская область, г. Вольск, ул. Львова Роцца, 1

Тел.: (84593) 5-11-95, E-mail: volsk-crb@mail.ru

Статья поступила 14.05.10, принята к печати 26.01.11.

Согласно проведенным эпидемиологическим обследованиям 100 000 детей в возрасте до 15 лет в 13 регионах России, в детской популяции отмечается нарастание частоты заболеваний органов мочевой системы (ОМС) [1, 2]. В частности, за последние 5 лет в Оренбурге число больных нефропатиями возросло в 2 раза [3, 4]. Общеизвестно, что экологически неблагоприятные условия проживания оказывают негативное воздействие на организм ребенка, в том числе и на его иммунологическую реактивность [5–10].

Иммунная система ребенка наиболее чувствительна к влияниям окружающей среды, что в большей степени проявляется в особенностях развития и течения заболеваний, в том числе заболеваний ОМС, в патогенезе которых основополагающее значение имеют иммунные механизмы. Работы, проведенные в области экспериментальной и клинической иммунологии, показали, что иммунорегуляторные процессы зависят от функционирования как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [11–13].

В научной литературе имеются единичные сообщения о динамике содержания про- и противовоспалительных цитокинов, факторов гуморального и клеточного иммунитета, экспрессии адгезивных молекул в условиях воздействия неинфекционных стрессовых факторов, в том числе ксенобиотиков [14]. У часто болеющих детей дошкольного возраста, проживающих в экологически неблагоприятной обстановке, в условиях выбросов цементного завода, выявлены абсолютный и относительный лимфоцитоз, гиперэозинофилия, дисбаланс иммуноглобулинов [15, 16]. В эксперименте на крысах показано влияние цементной пыли, содержащей тяжелые металлы, в том числе хром, кобальт, на показатели метаболической реакции лимфоидной ткани, степень повреждения ДНК [17, 18]. Под воздействием пылевого фактора (цементная пыль) в экспериментальных условиях происходят активация обмена пуриновых нуклеотидов в печени, лимфоузлах и надпочечниках, снижение обмена в селезенке, разнонаправленные изменения в тимусе и лимфоцитах периферической крови, что характеризует напряжение адаптационных механизмов в организме крыс в ответ на воздействие внешних факторов [19].

Целью нашего исследования являлось изучение особенностей иммунного реагирования детей с заболеваниями почек, проживающих в регионе с развитой цементной промышленностью.

Для определения особенностей иммунного реагирования были обследованы 105 детей в возрасте 6–15 лет: 33 ребенка из региона с развитой цементной индустрией (12 с хроническим гломерулонефритом – ХГН: 6 с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и 6 с мезангиокапиллярным ГН (МКГН), 21 с хроническим обструктивным пиелонефритом – ХОП) (основная группа); 46 детей, проживающих в условно чистой зоне (17 с ХГН, из них 8 с ФСГС и 9 с МКГН, и 29 с ХОП) (группа сравнения); 26 практически здоровых детей, проживающих в условно чистой зоне (группа контроля). Все дети с нефропатиями находились под диспансерным наблюдением врача-педиатра и нефролога.

При ХГН изменения в почечной паренхиме подтверждены гломерулярным типом уропротеинограммы с наличием альбумина в моче более 30 мг/л или в сочетании с белками, имеющими молекулярную массу выше 69 kd (более 50%), при этом микроглобулины могли присутствовать, но составляли менее 10%. ХОП подтвержден тубулярным типом уропротеинограммы (при наличии более 50% белков с массой ниже 69 kd в сочетании с альбумином, микроглобулины при этом также могли присутствовать, но составляли менее 10%).

Клинический диагноз установлен при первичном обращении, проведено обследование и лечение в объеме федеральных стандартов в специализированном нефрологическом отделении. Длительность заболевания и диспансерного наблюдения составила от 3 до 6 лет. Иммунологические исследования проводили в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Забор крови осуществляли утром, натощак из локтевой вены в период ремиссии заболевания в условиях стационара при плановой госпитализации. Сыворотки хранили при температуре -70°C до проведения анализа с дальнейшей транспортировкой в термоконтейнерах в лабораторию.

Исследование содержания в сыворотке крови растворимых мембранных антигенов (sCD4, sICAM-1) и цитокинов (IL2, IL6, IL10, TNF α) проведено в вирусологической лаборатории НИЦЗД РАМН (зав. – Т.Б. Сенцова) с использованием твердофазного иммуноферментного метода и коммерческих наборов: «Human TNF α EIA Kit», «IL6 EIA Kit», «IL10 EIA Kit» (PerSeptive Biosystems, USA), «Human IL2» (R&D Systems, USA), «sICAM-1-1» (Endogen, USA). Результаты считывали на абсорбциометре MR-600 «Dynatech» (Германия).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием общепринятых методов и программы STATISTICA 5.0. Полученные результаты были подвергнуты вариационному анализу с вычислением средней арифметической и ее ошибки для каждой группы детей. Различия средних величин оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. При оценке различий показателей между группами взят порог доверительной вероятности не менее 0,95 с уровнем значимости p не более 0,05.

Проведенное исследование показало, что содержание TNF α у детей с ХГН группы сравнения было значительно повышено и составляло $21,0 \pm 0,89$ пг/мл по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы ($3,03 \pm 1,13$ пг/мл, $p < 0,05$). Это указывает на активацию макрофагально-моноцитарной системы и гиперпродукцию данного цитокина при ХГН. У детей с ХГН, проживающих в регионе с неблагоприятным экологическим фоном, значения TNF α были также существенно повышены ($16,8 \pm 1,3$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой, но в меньшей степени, чем у больных ХГН из условно чистого региона (рис. 1).

Иной была динамика содержания IL6, который участвует в дифференцировке В-клеток. При среднем содержании IL6 $32,3 \pm 0,47$ пг/мл у здоровых детей контрольной группы его значения у детей с ХГН из условно чистой зоны были достоверно снижены и составляли

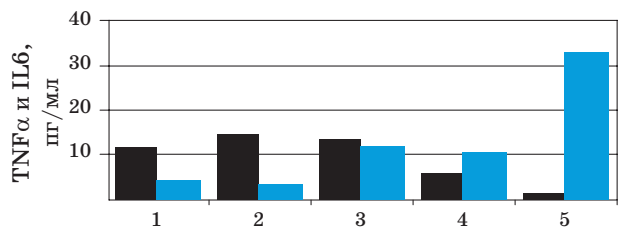


Рис. 1. Содержание цитокинов TNFα и IL6 у наблюдаемых детей с заболеваниями почек.

Здесь и на рис. 2–3: 1 – основная группа ХГН; 2 – основная группа ХОП; 3 – группа сравнения ХГН; 4 – группа сравнения ХОП; 5 – здоровые дети; 1-й столбик – TNFα; 2-й столбик – IL6.

в среднем $15,94 \pm 1,1$ пг/мл, а у детей с ХГН основной группы отмечалось еще большее снижение его концентрации – до $5,7 \pm 0,35$ пг/мл ($p < 0,05$). У больных ХГН основной группы можно предполагать максимальную ингибицию В-клеточной пролиферации из-за снижения содержания IL6. Таким образом, у детей с ХГН, проживающих в регионе с цементной индустрией, отмечена ингибиция продукции цитокинов, характеризующих макрофагальное и гуморальное звено иммунитета.

При анализе данных, полученных у детей с ХОП группы сравнения, выявлено увеличение синтеза TNFα до $7,6 \pm 0,61$ пг/мл ($p < 0,05$), что может отражать наличие микробного возбудителя воспалительного процесса в почках. У детей с ХОП, проживающих в экологически загрязненном регионе, этот показатель превышал почти в 3 раза уровень TNFα группы сравнения и в 7 раз – контрольной группы ($3,03 \pm 1,13$ пг/мл) и составлял $22,7 \pm 1,8$ пг/мл. Значения IL6 у детей с ХОП основной группы составляли $4,45 \pm 0,28$ пг/мл и были в 2 раза и более ниже, чем в контрольной группе ($32,3 \pm 0,47$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Результаты исследования содержания sCD4 и IL2 у наблюдаемых детей представлены на рис. 2. У детей с ХГН группы сравнения отмечалось увеличение содержания sCD4 до $1,31 \pm 0,11$ пг/мл по сравнению с контрольной группой ($0,38 \pm 0,01$ пг/мл, $p < 0,05$). У детей с ХГН основной группы концентрация sCD4 превышала значения этого показателя у детей контрольной группы ($p < 0,05$) и детей с ХГН группы сравнения ($p < 0,05$) и составляла $5,08 \pm 0,4$ пг/мл.

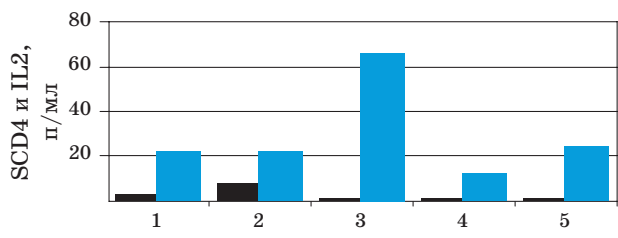


Рис. 2. Содержание sCD4 и IL2 у наблюдаемых детей с заболеваниями почек.

1-й столбик – sCD4; 2-й столбик – IL2.

Аналогичная закономерность прослеживалась у детей с ХОП основной группы, у которых отмечено значительное увеличение содержания sCD4 до $11,45 \pm 1,6$ пг/мл, у детей с ХОП группы сравнения этот показатель составил $1,01 \pm 0,09$ пг/мл ($p < 0,05$) и в контрольной группе – $0,38 \pm 0,01$ пг/мл ($p < 0,05$).

У детей с ХГН группы сравнения содержание IL2 составляло $72,7 \pm 5,08$ пг/мл, почти в 2 раза превышая уровень показателя в контрольной группе ($33,4 \pm 0,31$ пг/мл, $p < 0,05$). Напротив, у детей с ХГН, проживающих в экологически неблагополучном регионе, концентрации IL2 ($31,5 \pm 0,42$ пг/мл, $p < 0,05$) были значительно снижены по сравнению с детьми с ХГН из условно чистой зоны, но не имели достоверных различий по сравнению с контрольной группой. По-видимому, вредные техногенные воздействия подавляют функциональную активность клеток, продуцирующих IL2.

У детей с ХОП из экологически неблагополучных регионов содержание IL2 ($32,4 \pm 2,1$ пг/мл) не отличалось от значений контрольной группы ($33,4 \pm 0,31$ пг/мл).

Результаты исследования содержания ингибиторного цитокина IL10 и растворимой адгезионной молекулы sICAM-1 у наблюдаемых детей представлены на рис. 3.

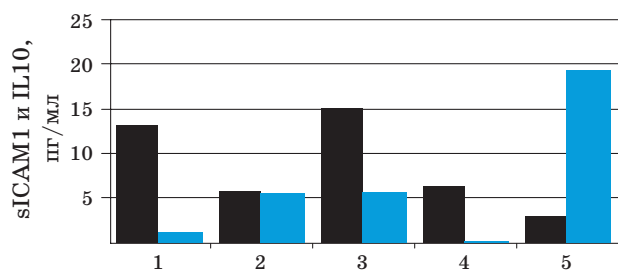


Рис. 3. Содержание sICAM-1 и IL10 у наблюдаемых детей с заболеваниями почек.

1-й столбик – sICAM-1; 2-й столбик – IL10.

У детей с ХГН группы сравнения выявлено снижение концентрации IL10 до $7,82 \pm 2,5$ пг/мл по сравнению с контрольной группой ($19,01 \pm 1,21$ пг/мл, ($p < 0,05$)). У детей с ХГН, проживающих в экологически неблагополучном регионе, были зафиксированы минимальные концентрации IL10 ($0,85 \pm 0,7$ пг/мл), что почти в 22,5 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) и в 9,2 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность была выявлена и у детей с ХОП. При концентрации IL10 $0,2 \pm 0,01$ пг/мл у детей с ХОП группы сравнения его содержание у детей с ХОП основной группы составляло $10,7 \pm 0,85$ пг/мл и было ниже значений у здоровых детей ($19,01 \pm 1,21$ пг/мл, $p < 0,05$).

Если у детей с ХГН группы сравнения имело место увеличение содержания sICAM-1 до $21,5 \pm 1,17$ пг/мл (против $4,28 \pm 0,07$ пг/мл в контрольной группе), то у детей с ХГН основной группы повышение концентрации этого показателя отмечалось в меньшей степени (до $15,8 \pm 1,01$ пг/мл) ($p < 0,05$), что указывает на некоторое ингибирующее влияние экопатогенов на содержание

sICAM при ХГН. У детей с ХОП из условно чистого региона содержание sICAM-1 было значительно повышено и достигало $12,3 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,05$). У детей с ХОП из экологически неблагоприятного региона значения sICAM-1 составляли $11,6 \pm 0,87$ пг/мл, то есть были несколько ниже, чем у детей с ХОП группы сравнения.

Таким образом, вредные в экологическом отношении вещества и факторы оказывали ингибирующее влияние на концентрацию цитокинов у детей с нефропа-

тиями, проживающих в регионе с развитой цементной промышленностью, что может усугублять имеющиеся иммунные нарушения при этой патологии. Негативное влияние антропогенных загрязнителей распространяется на факторы гуморального и клеточного иммунитета и экспрессию адгезивных молекул, усиливая функциональную активность клеточных механизмов и хелперную составляющую клеточного иммунитета у детей, проживающих в районе с цементной промышленностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кириченко Л.В., Баранников В.Г., Дементьев С.В.* Клинико-физиологическое обоснование лечения экологически зависимых заболеваний у детей с применением соляных экранов из природного сильвинита. Пермский мед. журнал, 2008; 1: 126–132.
2. *Настаушева Т.Л.* Достижения нефрологии в рамках Всемирного конгресса по нефрологии (Берлин, 2003). Нефрология и диализ. 2004; 6 (1): 88–90.
3. *Голованева Г.В., Дуева Л.А., Мизерницкий Ю.Л.* Сенсibilизация к промышленным химическим загрязнителям окружающей среды у беременных женщин, проживающих в техногенных регионах, как фактор риска развития хронической патологии у детей. Конференция «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии». Курск, 2006; 1: 119–120.
4. *Annesi-Maesano I, Caillaud D, Charpin D, et al.* Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren Clin. and Exp. Allergy (GB). 2005; 35 (10): 1279–1287.
5. *Рагимова Р.Р., Азизова Г.И., Эфендиев А.М.* Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической почечной недостаточности. Цитокины и воспаление. 2009; 4: 23–26.
6. *Абатуров А.Е.* Микроэлементный баланс и противoinфекционная защита у детей. Здоровье ребенка. 2008; 1 (10): 47–50.
7. *Зайцева Н.В., Сандакова Е.А., Гилева С.А. и др.* Влияние повышенного содержания марганца и хрома в организме на течение беременности, родов и послеродового периода работниц химического предприятия, проживающих в экологически деградированном районе. Пермский мед. журнал, 2008; 3: 107.
8. *Ахмедова З.А.* Развитие почечной патологии у детей с первых месяцев жизни и особенности кариотипа больных с нефропатиями из региона с повышенным уровнем тяжелых металлов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.
9. *Османов И.М.* Клинико-патогенетические особенности и тактика лечения поражений почек у детей в экологически неблагоприятных регионах: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.
10. *Игнатова М.С.* Диагностика и лечение экодетерминированной патологии у детей. В кн.: Соматические болезни у детей. Под ред. М.С. Игнатовой. М.; Оренбург, 2002: 167–182.
11. *Железникова Г.Ф.* Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление. 2009; 1: 56–59.
12. *Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др.* Варианты развития острого системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 2: 34–38.
13. *Перепелкина Н.Ф., Вялкова А.А., Естефеев В.М.* Медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы: проблемы и решения в условиях реформированного здравоохранения. Нефрология и диализ. 2002; 2 (2): 260–263.
14. *Baris Dalsu, Bergdahl Ingvar A, Hayes Richard B, et al.* Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. Scand. J. Work. Environ. and Health (FI). 2006; 32 (4): 270–275.
15. *Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, et al.* Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. Curr. Med. Res. Opin. 2006; 22 (4): 731–737.
16. *Scripkin AV, Fedorov UN.* Clinical and immunological study in children with renal diseases living in region with unfavorable environmental conditions. Journal of the association of pediatric allergists and immunologists of Russia. 2007; 11 (Suppl. 2): 34.
17. *Diarmuid O'Sullivan, Graeme Paton.* Environmental Assessment, Volskocement Plant, Volsk Mazut Areas. Report. 2009: 78.
18. *Kamaltynova YM, Deyev IA, Belonogova YG.* Comparative epidemiological characteristics of bronchial asthma according to data of International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). Бюлл. сибирской медицины, 2009; 4: 92–98.
19. *Рыжаков С.А., Зайцева Н.В., Май И.В. и др.* Макроэкономический анализ потерь здоровья, вероятно обусловленных эмиссиями загрязняющих веществ в атмосферный воздух. Пермский мед. журнал, 2009; 3: 47–49.