

**ГРУППОВАЯ
И РЕЗУС ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ
КРОВИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ
ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ ДЕТЕЙ
В ПОПУЛЯЦИИ
РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ**
В. А. ТУПИКОВ, В. Б. ШАМИК

**GROUP
AND RHESUS IDENTITY
OF THE BLOOD OF HEALTHY
AND CEREBRAL PALSY CHILDREN
IN THE POPULATION
OF THE ROSTOV REGION**
TUPIKOV V. A., SHAMIK V. B.

С целью исследования возможных корреляций групп крови и резус-фактора с предрасположенностью к ДЦП и риском его возникновения изучены данные о групповой и резус принадлежности крови (маркеры) 3069 человек, разделенных на 4 группы (дети с ДЦП и их родители, здоровые дети и их родители). Получены убедительные данные о существенном преобладании A(II) Rhesus + (положительной) группы крови у детей с ДЦП, а также о достоверном влиянии групповой и резус принадлежности крови на заболеваемость ДЦП. Риск возникновения ДЦП у обладателей фенотипа A(II) Rh + группы крови и гена р (А) в 1,2–2,5 раза превышает подобный риск у обладателей других групп и генов крови. Эти данные свидетельствуют об участии генетических и наследственных факторов в этиопатогенезе ДЦП и могут быть использованы для медико-генетического консультирования, раннего формирования и мониторинга группы детей с повышенным риском заболевания церебральным параличом, планирования профилактических, диагностических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: группа крови, детский церебральный паралич

In order to investigate possible correlations of blood group and Rh factor with susceptibility to cerebral palsy and the risk of its occurrence, we examined data on group and Rh blood types (markers) of 3069 people, divided into 4 groups (children with cerebral palsy and their parents, healthy children and their parents). There is good evidence of a significant prevalence of A (II) Rhesus + (positive) blood group in children with cerebral palsy, as well as the significant effect of group and Rh blood type on the incidence of cerebral palsy. The risk of infantile cerebral palsy among the holders of the phenotype A (II) Rh + of the blood group and a gene p (A) 1.2 – 2.5 times exceeds the risk of the holders of other groups and genes of blood. These data point to the involvement of genetic and hereditary factors in the etiopathogenesis of infantile cerebral palsy and can be used for medical and genetic counseling, early formation and monitoring of children at risk for infantile cerebral palsy, planning of preventive, diagnostic and therapeutic measures.

Key words: blood group, infantile cerebral palsy

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.61-008.64

ПРОДУКЦИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

А. М. Мамбетова¹, Р. А. Жетишев¹, Н. Н. Шабалова²

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик

² Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия

Мамбетова Анета Мухамедовна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии Кабардино-Балкарского государственного университета, заведующая детским нефрологическим отделением городской клинической больницы № 1 г. Нальчика; тел.: (8662)421186, (8662)777912; e-mail: amm-0007@rambler.ru

Жетишев Рашид Абдулович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой детских болезней, акушерства и гинекологии Кабардино-Балкарского государственного университета; тел.: (8662)730368; e-mail: rra@kbsu.ru

Шабалова Нина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской педиатрической академии; тел.: (812)5428882, (8812)2691265

Дисплазия соединительной ткани в настоящее время рассматривается как основа формирования многих хронических заболеваний [1, 3, 10].

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) являются не только ключевыми провоспалительными медиаторами [5], но и принимают участие в развитии интерстициального фиброза при хронических заболеваниях почек [12]. Вместе с тем эритропоэтин (ЭПО), являясь универсальным тканевым протекторным цитокином, снижает экспрессию ФНО- α и ИЛ-1 β [13], ослабляет проявления оксидативного стресса [9]. Согласно данным литературы, ИЛ-1 и ФНО- α вовлечены в нарушенную продукцию ЭПО при хронических болезнях почек [2, 6]. В экспериментальных исследованиях R.T. Means и S.B. Krantz [14] по-

казано, что ИЛ-1 β и ФНО- α подавляют экспрессию гена ЭПО в почечной ткани.

Ранее нами установлено [4], что все дети с пороками развития органов мочевой системы (ОМС) имеют недифференцированный вариант дисплазии соединительной ткани (НДСТ) с неклассифицируемым фенотипом [1, 3]. На фоне НДСТ формируются различные вторичные осложнения в виде пиелонефрита и нефросклероза. Степень тяжести НДСТ и, следовательно, особенности реакции соединительной ткани могут быть различными [3]. Влияние степени тяжести НДСТ на продукцию ЭПО, ФНО- α и ИЛ-1 β при врожденных пороках ОМС у детей не изучено.

Цель исследования: оценить влияние степени тяжести НДСТ на продукцию ЭПО, ФНО- α и ИЛ-1 β при различных видах врожденных пороков ОМС.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 68 больных с врожденными пороками ОМС в возрасте от 5 до 17 лет. Выделены группы: группа I – 35 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР); группа II – 33 ребенка с гидронефрозом и уретерогидронефрозом врожденного генеза. Контрольную группу составили 12 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Всем больным проведено полное нефро-урологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), экскреторная урография и микционная цистография, радионуклидные исследования (с DMSA). Детям с гидронефрозом и уретерогидронефрозом была проведена хирургическая коррекция порока. Степень тяжести НДСТ оценивалась методом, предложенным Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой [3]. ЭПО, ФНО- α и ИЛ-1 β определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом в ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Клиническое обследование больных проводилось на базе детского нефрологического отделения ГКБ № 1 г. Нальчика.

Статистическая обработка выполнена с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v. 5.77. При статистической обработке параметрическими методами были исключены 9 детей со сверхвысокими уровнями ФНО- α и ИЛ-1 β .

Результаты и обсуждение. Большинство детей с врожденными пороками ОМС имели среднюю и тяжелую степени НДСТ (табл. 1). В связи с малочисленностью детей с тяжелой НДСТ при анализе результатов они объединялись с группой II, имеющей среднюю тяжесть.

Таблица 1

Распределение детей по группам

Группа	n	Пол		Степень тяжести НДСТ n (%)			Наличие нефросклероза	Наличие пиелонефрита
		м	ж	лёгкая	средняя	тяжёлая		
I	35	6	29	9 (25,7)	24 (68,6)	2 (5,7)	26 (74,2)	35 (100)
II	33	25	8	9 (27,3)	21 (63,6)	3 (9,1)	23 (69,6)	25 (75,7)

В группе I с ПМР преобладали девочки, в группе II с гидронефрозом и уретерогидронефрозом – мальчики. Средняя/тяжелая степени тяжести НДСТ характе-

ризовались более тяжелыми морфологическими изменениями в почках: ПМР 4-й и 5-й степеней у 22,2 % и двустороннее поражение – у 66,7 % больных, более тяжелые стадии гидронефроза отмечены у 59 % пациентов. При лёгкой степени НДСТ у 75 % детей преобладал односторонний вариант порока.

Степень тяжести НДСТ отразилась и на состоянии почечных функций. По показателям радиоизотопного исследования у больных с гидронефрозом и уретерогидронефрозом нарушение функции почек менее 50 % от нормы выявлено у 11,1 % детей с лёгкой степенью тяжести НДСТ, в то время как со средней/тяжелой – у 70,8 %, а 12,5 % больных детей имели нарушение функции более 50 % от нормы. У большей части детей (70–74 %) имелись структурно-функциональные изменения почечной ткани. Пиелонефрит сопутствовал пузырно-мочеточниковому рефлюксу у всех детей и выявлен у большинства (76 %) больных с гидронефрозом и уретерогидронефрозом.

Выявлены различия в концентрации цитокинов, связанные со степенью тяжести НДСТ. Более высокие концентрации обоих цитокинов при обоих вариантах порока ассоциировались с более тяжелой степенью НДСТ (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация ЭПО, ФНО- α , ИЛ-1 β в крови в различных группах детей с учетом тяжести НДСТ

Группа	Степень тяжести НДСТ, количество детей		ЭПО (мМЕд/мл)	ФНО- α (пкг/мл)	ИЛ-1 β (пкг/мл)
	1	2			
I	1	n = 9	1,8 \pm 0,4**	180,0 \pm 106,3	294,4 \pm 119,7
	2	n = 21	1,7 \pm 0,4**	332,3 \pm 111,2*	471,9 \pm 124,9
II	1	n = 9	2,1 \pm 0,6**	56,7 \pm 6,7	109,4 \pm 34,4
	2	n = 21	1,5 \pm 0,4**	327,3 \pm 111,3*	631,1 \pm 150,8*
Контрольная			7,5 \pm 1,2	<50	<50

*p<0,05 между степенями тяжести; **p<0,001 с данными контрольной группы.

В обеих группах больных независимо от степени тяжести НДСТ выявлены низкие концентрации ЭПО. У больных со средней/тяжелой степенями тяжести НДСТ выявлены отрицательные корреляционные связи ЭПО с провоспалительными цитокинами: ЭПО и ФНО- α (r = -0,4, p<0,05); ЭПО и ИЛ-1 β (r = -0,4 p<0,05).

Обструктивный синдром сопровождается выраженным тубулоинтерстициальным компонентом, в патогенезе которого принимают участие многие провоспалительные цитокины [7, 11, 12]. При нарушении пассажа мочи и повышении уретрального и лоханочного давления активированные проксимальные тубулярные клетки секретируют множество медиаторов, в том числе ФНО- α и ИЛ-1 β , играющие ключевую роль в патогенезе тубуло-интерстициального повреждения [12]. Выявленная нами гиперпродукция ФНО- α и ИЛ-1 β (несмотря на хирургическую коррекцию порока), подтверждает точку зрения А.Л. Чески и соавт. [8] о том, что и после восстановления пассажа мочи сохраняются условия для продолжения прогрессиру-

вания патологических процессов в почке и медленно-го снижения ее функций. Мы связываем это прежде всего с особенностями реакции соединительной ткани при НДСТ.

Широкий диапазон колебаний концентраций цитокинов при одном и том же варианте порока и одинаковой степени тяжести НДСТ потребовал выделения для ФНО- α и ИЛ-1 β двух подгрупп детей: 1) с уровнем ФНО- α от 82,1 до 220 пкг/мл и ИЛ-1 β от 50 до 590 пкг/мл; 2) с уровнем ФНО- α более 220 пкг/мл и ИЛ-1 β более 590 пкг/мл. Для ЭПО выделены 3 подгруппы: 1) с уровнем ЭПО > 4,5 мМЕд/мл (4,5 мМЕд/мл нижняя граница нормы в контрольной группе); 2) с уровнем ЭПО от 1,3 мМЕд/мл до 4,5 мМЕд/мл; 3) с уровнем ЭПО < 1,3 мМЕд/мл. Анализ различных концентраций ЭПО выявил, что больные со средней/тяжелой степенями тяжести НДСТ достоверно чаще ($p < 0,05$) ассоциируются с более низкими концентрациями ЭПО (< 1,3 мМЕд/мл) (табл. 3).

Таблица 3

Количество детей с различной концентрацией ЭПО в крови в различных по тяжести группах НДСТ

Степень тяжести НДСТ	Количество детей			
	ЭПО < 4,5 мМЕд/мл	ЭПО > 4,5 мМЕд/мл	ЭПО < 1,3 мМЕд/мл	ЭПО > 1,3 мМЕд/мл
Лёгкая	15 (83,3 %)	3	6 (40 %)	9
Средняя/тяжелая	42 (84 %)	8	25 (59,5 %)	17

На фоне легкой степени НДСТ пиелонефрит только у 1 ребенка сопровождался повышением концентрации ФНО- α более 220 пкг/мл и ИЛ-1 β – более 590 пкг/мл. При нефросклерозе на фоне легкой НДСТ ни у одного ребенка не отмечено таких концентраций цитокинов. На фоне средней/тяжелой степеней НДСТ 57,7 % детей с нефросклерозом имели концентрацию ФНО- α более 220 пкг/мл и 66,7 % больных – уровень ИЛ-1 β более 590 пкг/мл. Пиелонефрит при данной степени тяжести протекал на фоне высоких концентраций обоих цитокинов у большинства детей (у 57,7 % ФНО- α более 220 пкг/мл; у 59,4 % ИЛ-1 β более 590 пкг/мл). Сочетание пиелонефрита и нефросклероза сопровождалось высокой положительной корреляцией между ФНО- α и ИЛ-1 β ($r = 0,8$, $p < 0,01$ в группе I; $r = 0,9$, $p < 0,01$ в группе II). У больных без структурно-функциональных изменений, но с наличием пиелонефрита также выявлена высокая отрицательная корреляционная зависимость между ЭПО и ИЛ-1 β ($r = -0,7$, $p < 0,05$).

Таким образом, степень тяжести НДСТ при обструктивном синдроме (ПМР, гидронефроз, уретерогидронефроз) частично ответственна за высокие концентрации цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β), участвующих в формировании нефросклероза и хронического течения пиелонефрита. Гиперпродукция ФНО- α и ИЛ-1 β также ответственна за низкие концентрации ЭПО.

Заключение. Средняя/тяжелая НДСТ ассоциируется с более выраженными структурными и функциональными изменениями в почках при врождённых пороках развития (ПМР, гидронефроз, уретерогидронефроз) и ответственна за повышенное образование ФНО- α и ИЛ-1 β . Гиперпродук-

ция ФНО- α и ИЛ-1 β способствует возникновению и прогрессированию вторичных осложнений в виде пиелонефрита и нефросклероза. Уровень ЭПО отражает состояние почечной паренхимы при наличии структурно-функциональных изменений и средней/тяжелой НДСТ.

Литература

1. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце (аналитический обзор) / Э.В. Земцовский. – СПб., 2007. – 80 с.
2. Ермоленко, В.М. Уремия и эритропоэтин / В.М. Ермоленко, М.А. Иващенко. – М., 2002. – 104 с.
3. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани (руководство для врачей) / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб. : Элби, 2009. – 703 с.
4. Мамбетова, А.М. Диспластические синдромы у детей с врождёнными заболеваниями органов мочевой системы / А.М. Мамбетова, Р.А. Жетишев, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. – 2010. – № 6. – С. 46–51.
5. Назаров, П.Г. Реактанты острой формы воспаления / П.Г. Назаров. – СПб. : Наука, 2001. – 424 с.
6. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция электропоза, клиническое применение / А.Г. Румянцев, Е.Д. Морщакова, А.Д. Павлов. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 400.
7. Хворостов, И.Н. Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уропатий у детей / И.Н. Хворостов, С.Н. Зоркин, И.Е. Смирнов // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 62–66.
8. Ческис, А.Л. Состояние и развитие почек после оперативного лечения гидронефроза у детей / А.Л. Ческис [и др.] // Урология и нефрология. – 2002. – № 4. – С. 39–43.
9. Шутов, А.М. Влияние эритропоэтина на развитие доксорубин-индуцированного оксидативного стресса в почках крыс / А.М. Шутов, Ю.В. Саенко, С.М. Напалкова // Нефрология. – 2005. – С. 29–32.
10. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. – Ставрополь : СтГМА, 2005. – 248 с.
11. Яцык, С.П. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык, Т.Б. Сенцова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2007. – 176 с.
12. Klahr, S. Urinary tract obstruction / S. Klahr // Semin Nephrol. – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 133–145.
13. Liu, X. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) preconditioning on nuclear factor-kappa B (NF-kB) activation & proinflammatory cytokines induced by myocardial ischaemia-reperfusion / X. Liu, J. Shen, Yi Jin // Indian J. Med. Res. – 2006. – Vol. 124. – P. 343–354.
14. Means, R.T. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease / R.T. Means, S.B. Krantz // Blood. – 1992. – Vol. 80, № 7. – P. 1639–1647.

ПРОДУКЦИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКАМ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

А. М. МАМБЕТОВА, Р. А. ЖЕТИШЕВ,
Н. Н. ШАБАЛОВА

Проведена оценка влияния степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) на продукцию эритропоэтина (ЭПО), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) при врожденных пороках органов мочевой системы у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, гидронефрозом и уретерогидронефрозом врожденного генеза. Показано, что большинство детей (73,5 %) с врожденными пороками имели среднюю и тяжелую степень тяжести НДСТ.

Установлено, что достоверно более высокие концентрации ФНО- α и ИЛ-1 β и более низкие ЭПО ассоциировались с более тяжелой степенью тяжести НДСТ. У больных со средней/тяжелой степенью тяжести НДСТ выявлены отрицательные корреляционные связи ЭПО с обоими цитокинами. Степень тяжести НДСТ при обструктивном синдроме (ПМР, гидронефроз и уретерогидронефроз) ответственна за высокие концентрации ФНО- α и ИЛ-1 β . Гиперпродукция ФНО- α и ИЛ-1 β ответственна за низкие концентрации ЭПО.

Ключевые слова: цитокины, эритропоэтин, недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ERYTHROPOETIN AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES PRODUCTION AGAINST THE UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF THE CONNECTING TISSUE AT CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES OF URINARY SYSTEM ORGANS AT CHILDREN

MAMBETOVA A. M., ZHETISHEV R. A.,
SHABALOVA N. N.

The estimation of influence of severity level of non-differentiated dysplasia of a connective tissue (NDCT) on erythropoietin (EPO) production, the tumour necrosis factor- α (the TNF- α) and interleukine-1 β (IL-1 β) at congenital defects of organs of urinary system in children with a vesicoureteral reflux, hydronephrosis and ureterohydronephrosis of a congenital genesis was carried out. It was shown that the majority of children (73,5 %) with congenital defects had average and serious severity levels of NDCT.

It is established that authentically higher concentration of INF- α and IL-1 β and lower EPO associated with more serious severity level of NDCT. Negative correlation connections of EPO with both cytokines were revealed at patients with moderate/serious severity levels of NDCT. NDCT severity level at an obstructive syndrome (vesicoureteral reflux, hydronephrosis and ureterohydronephrosis) is responsible for high concentrations of INF- α and IL-1 β . The hyperproduction of INF- α and IL-1 β is responsible for low concentration of EPO.

Key words: INF- α , IL-1 β , erythropoietin, nondifferentiated dysplasia of a connecting tissue

© Коллектив авторов, 2013
УДК 574-053.2 (470.62)

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ, ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ В ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

В. А. Шашель, П. В. Левин, Г. В. Науменко, А. М. Шашель
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Снижение популяционного здоровья, негативные тенденции демографических показателей в обществе, рост заболеваемости детского и подросткового населения стали реальностью настоящего времени. Среди многочисленных фак-

торов, влияющих на здоровье людей (социально-экономических, характера питания, условий жизни, организации лечебно-профилактической помощи), большую роль играет экологическое состояние окружающей среды [2,3,4].

В практике здравоохранения все шире применяется территориальный подход к изучению здоровья детей и подростков. Как известно, различные регионы страны значительно отличаются гетерогенностью условий проживания и влиянием комплекса факторов риска на возникновение и течение заболеваний, в том числе на формирование уровня и структуры болезней органов пищеварения у детей [1, 5].

Краснодарский край с его уникальными природными условиями имеет специфические социальные и экономические особенности. Определяются они, прежде всего, агропромышленным характером производства. Его наиболее отличительной от других регионов чертой является интенсивное применение агрохимикатов в сельском хозяйстве. Однако нельзя не учитывать производственную сферу, где преоб-

Шашель Виктория Алексеевна,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, декан педиатрического факультета Кубанского государственного медицинского университета;
тел.: 89182690982

Левин Павел Владимирович,
ассистент, аспирант кафедры факультетской педиатрии Кубанского государственного медицинского университета;
тел.: 89284375710; e-mail: sumrak.ru@rambler.ru

Науменко Галина Викторовна,
аспирант кафедры факультетской педиатрии Кубанского государственного медицинского университета;

Шашель Александра Михайловна,
врач-интерн кафедры факультетской педиатрии Кубанского государственного медицинского университета