

УДК:616.728.4.616.72-002-053.7:612.017.1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВСКАРМЛИВАНИЯ

Набиева Умида Пулатджановна – заведующая лаборатории аутоиммунных состояний, д.м.н., старший научный сотрудник, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-6590> e-mail: doc.umida@gmail.com

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194157209>

Web of Science ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/12662883>

Султанова Нафиса Сабировна – д.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней №1. Ташкентский государственный медицинский университет

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5962-3904> E-mail: sulnafisa865@gmail.com

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59910590400>

Отабоева Шахноза Шухрат кизи — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней №1 Ташкентского государственного медицинского университета.

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7067-7036> Email: otaboyevashahnoza5@gmail.com

Аннотация. Выявленные разнонаправленные межгрупповые различия, вероятно, отражают неодинаковую функциональную принадлежность исследованных маркеров. Более высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-22 у детей с пиелонефритом, находившихся на естественном вскармливании, могут свидетельствовать о большей сохранности координирующих и барьерно-протективных механизмов иммунного ответа, включая мукозальную защиту и репарацию эпителия. В то же время преобладание у детей на искусственном вскармливании более высоких значений ИЛ-8, ИЛ-17А и прокальцитонина указывает на сдвиг иммунореактивности в сторону выраженного нейтрофильно-опосредованного, Th17-ассоциированного и системного бактериального воспаления. Полученные данные позволяют предположить, что тип вскармливания оказывает влияние не только на интенсивность, но и на качественную направленность иммунного ответа, вероятно, через особенности формирования кишечного микробиоценоза и связанного с ним мукозального иммунитета.

Ключевые слова: дети, острый пиелонефрит, иммунновоспаление, вид вскармливания.

Abstract. The multidirectional between-group differences identified likely reflect the disparate functional affiliations of the studied markers. Higher levels of IL-6 and IL-22 in naturally fed pyelonephritis infants may suggest greater preservation of the coordinating and barrier-protective mechanisms of the immune response, including mucosal protection and epithelial repair. At the same time, the prevalence of higher values of IL-8, IL-17A and procalcitonin in fed children indicates a shift in immunoreactivity towards pronounced neutrophil-mediated, Th17-associated and systemic bacterial inflammation. The data obtained suggest that the type of feeding has an impact not only on the intensity, but also on the qualitative orientation of the immune response, probably through the features of the formation of intestinal microbiocenosis and the associated mucosal immunity.

Keywords: children, acute pyelonephritis, immune inflammation, type of feeding.

Izohlar. Aniqlangan turli yo'nalishdagi guruhlararo farqlar, ehtimol, o'rganilgan markerlarning funksional jihatdan bir xil emasligini aks ettiradi. Tabiiy oziqlantirishda bo'lgan pielonefrit bilan og'rigan bolalarda IL-6 va IL-22 yuqori darajalari immunitet reaksiyasining muvofiqlashtiruvchi va to'siq-protektiv mexanizmlari, shu jumladan mukozal himoya va epiteliy

reparatsiyasi ko'proq saqlanganligini ko'rsatishi mumkin. Shu bilan birga, sun'iy oziqlantirishda bolalarda IL-8, IL-17A va prokalsitoninning yuqori qiymatlari ustunligi immunoreaktivlikning aniq neytrofil bilvosita, Th17 bilan bog'liq va tizimli bakterial yallig'lanish tomonga siljishini ko'rsatadi. Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, oziqlantirish turi nafaqat intensivlikka, balki immunitetning sifatli yo'nalishiga ham ta'sir qiladi, ehtimol ichak mikrobiotsenozi va u bilan bog'liq bo'lgan mukozal immunitetning shakllanish xususiyatlari orqali.

Kalit so'zlar: bolalar, o'tkir piyelonefrit, immun yallig'lanish, oziqlantirish turi.

Актуальность. Известно, что течение пиелонефрита у детей не ограничивается только локальным воспалением в мочевой системе, а сопровождается системной иммуновоспалительной реакцией различной степени выраженности. При этом характер иммунного ответа определяется не только вирулентностью инфекционного агента и состоянием мочевыводящих путей, но и особенностями иммунореактивности ребёнка, формирующимися в первые месяцы и годы жизни. В этом отношении особый интерес представляет изучение цитокиновых механизмов, регулирующих соотношение провоспалительных и барьерно-протективных звеньев иммунитета. Интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А и ИЛ-22 отражают различные стороны воспалительной реакции: от ранней системной активации и нейтрофильного ответа до Th17-опосредованного воспаления и поддержания эпителиального барьера. Их комплексная оценка позволяет глубже понять патогенетические механизмы течения пиелонефрита у детей раннего возраста. Целью данного исследования является определение уровня цитокинов, влияющих на функционирование микробиоты кишечника у детей раннего возраста с острым пиелонефритом при различных типах вскармливания.

Целью исследования было изучение иммуновоспалительного статуса у детей с острым пиелонефритом в зависимости от вида вскармливания.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 3х месяцев до 3х лет с острым пиелонефритом, которые проходили стационарное лечение в период с 2024 по 2026 гг. в отделении детской нефрологии клиники Ташкентского государственного медицинского университета. Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от вида вскармливания (естественное и искусственное). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста и пола, наблюдавшихся по программе профилактической диспансеризации. Уровень интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-17А, интерлейкина-22, цистатина С и прокальцитонина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для количественной оценки иммунологических показателей были рассчитаны средние значения с ошибкой среднего. В связи с ненормальным распределением данных для межгруппового сравнения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-тест). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты исследования отражают особенности иммунореактивности у детей раннего возраста с пиелонефритом в зависимости от типа вскармливания и позволяют провести сравнительную оценку уровней провоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов, а также маркеров системного воспаления и глубины поражения почечной паренхимы. Сопоставление показателей в контрольной группе, группе детей на естественном вскармливании и группе детей на искусственном вскармливании выявило выраженные различия, свидетельствующие о напряжённости иммуновоспалительного ответа при пиелонефрите и о вероятном влиянии характера питания на формирование этого ответа.

Прежде всего обращает на себя внимание существенное повышение уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8) у больных детей по сравнению с контролем. Если в контрольной группе данный показатель составил $10,8 \pm 3,6$ пг/мл, то у детей с пиелонефритом на естественном вскармливании он увеличивался до $78,1 \pm 15,6$ пг/мл, а у детей на искусственном вскармливании — до $95,2 \pm 12,9$ пг/мл. Таким образом, уровень ИЛ-8 был выше контрольного примерно в 7,2 раза при естественном и в 8,8 раза при искусственном вскармливании. Между двумя основными группами также прослеживается различие: у детей на искусственном вскармливании содержание ИЛ-8 было выше, чем у детей на естественном вскармливании, приблизительно в 1,2 раза (рис.1). Учитывая, что ИЛ-8 является одним из ключевых хемокинов нейтрофильного воспаления и отражает активное привлечение нейтрофилов в очаг бактериального процесса, полученные данные указывают на более выраженную активацию острого воспалительного ответа у детей с пиелонефритом, особенно при искусственном вскармливании. Это может рассматриваться как косвенное отражение более выраженной иммуновоспалительной реактивности, потенциально связанной с менее благоприятным состоянием кишечного микробиоценоза у детей, не получающих грудное молоко.

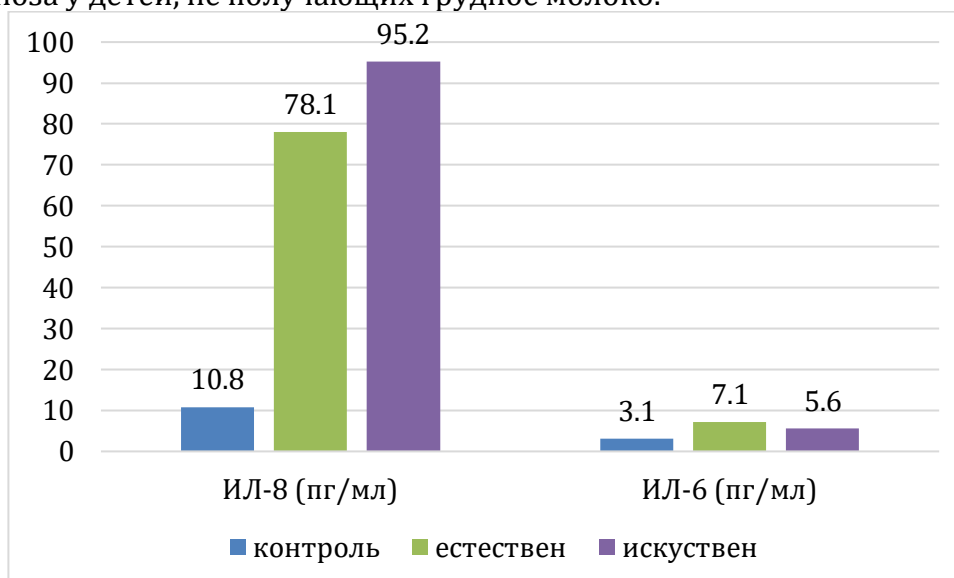


Рис.1. Уровень провоспалительных цитокинов у детей с острым пиелонефритом

Содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) также было повышено в обеих группах детей с пиелонефритом по сравнению с контролем. В контрольной группе уровень ИЛ-6 составил $3,1 \pm 1,3$ пг/мл, тогда как у детей на естественном вскармливании он достигал $7,1 \pm 0,9$ пг/мл, а у детей на искусственном — $5,6 \pm 1,0$ пг/мл. Это соответствует увеличению примерно в 2,3 раза и 1,8 раза соответственно (рис.1.). При этом максимальный уровень ИЛ-6 был зарегистрирован у детей на естественном вскармливании. Данный факт представляет определённый интерес, поскольку ИЛ-6 является одним из ранних медиаторов воспаления, обеспечивающих развитие системного иммунного ответа, активацию острофазовых реакций и координацию взаимодействия врождённого и адаптивного иммунитета. Более высокий уровень ИЛ-6 у детей на естественном вскармливании при одновременном менее выраженном повышении ИЛ-8 и прокальцитонина может указывать не столько на большую тяжесть воспаления, сколько на более полноценную и сбалансированную раннюю иммунную реакцию. Это согласуется с представлениями о том, что естественное вскармливание способствует формированию более физиологичной иммунной регуляции и лучшей координации мукозального и системного иммунитета.

Особого внимания заслуживают различия по уровню прокальцитонина. В контрольной группе показатель составил $0,32 \pm 0,1$, в группе детей с пиелонефритом на естественном вскармливании — $0,33 \pm 0,17$, тогда как в группе искусственного вскармливания он повышался до $0,81 \pm 0,4$ (рис.2).

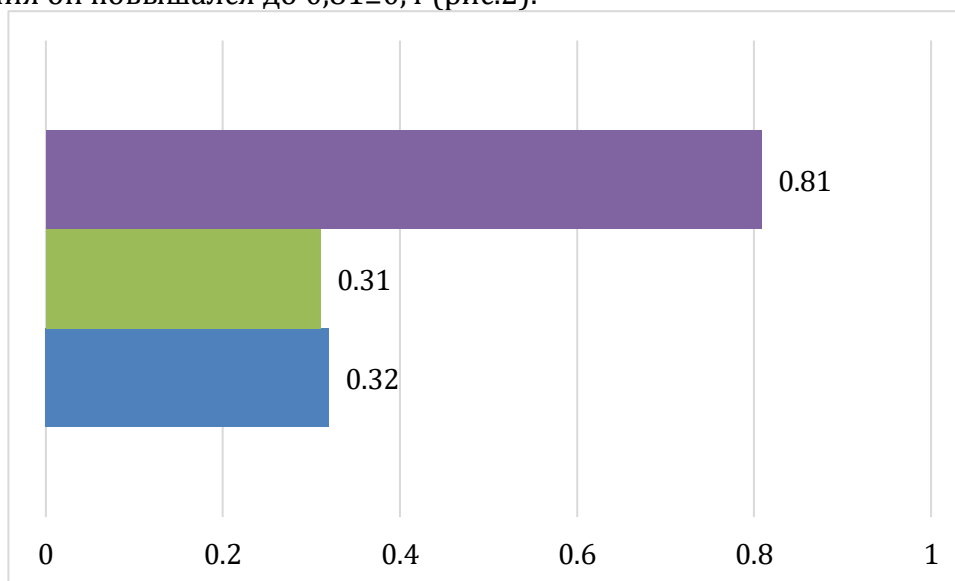


Рис.2. Уровень прокальцитонина у детей с острым пиелонефритом

Следовательно, у детей на естественном вскармливании уровень прокальцитонина практически не отличался от контрольного, тогда как у детей на искусственном вскармливании он был выше контрольных значений примерно в 2,5 раза и выше показателя группы естественного вскармливания примерно в 2,6 раза (рис.2). Поскольку прокальцитонин рассматривается как маркер бактериального воспаления и системной воспалительной реакции, его увеличение преимущественно в группе искусственного вскармливания может свидетельствовать о более выраженном системном компоненте инфекционного процесса у данной категории пациентов. В аспекте заявленной темы это особенно важно, так как позволяет предположить, что искусственное вскармливание ассоциируется не только с изменением локальной микробной колонизации кишечника, но и с большей интенсивностью системного иммуновоспалительного ответа на инфекцию мочевой системы.

Прокальцитонин — уже не столько маркер локальной иммунной координации, сколько показатель системного бактериального воспаления. То, что он почти не отличается от контроля при естественном вскармливании, но резко возрастает при искусственном, очень важно. Это говорит о том, что у детей на искусственном вскармливании воспалительный процесс, вероятно, имеет:

- более выраженный системный компонент,
- большую бактериальную нагрузку,
- более высокую степень общей воспалительной напряженности.

Наиболее выраженные различия между группами были выявлены по уровню интерлейкина-17А (ИЛ-17А). В контрольной группе его концентрация составила 15,4 пг/мл, в группе естественного вскармливания — 119,4 пг/мл, а в группе искусственного — 145,3 пг/мл. Это означает повышение относительно контроля примерно в 7,8 раза и 9,4 раза соответственно. По сравнению с детьми на естественном вскармливании, у детей на искусственном вскармливании содержание ИЛ-17А было выше приблизительно в 1,2 раза. С учётом того, что ИЛ-17А является ключевым цитокином Th17-ответа и играет важную роль в поддержании хронического и выраженного нейтрофильного воспаления, такие данные свидетельствуют о значительной активации провоспалительного звена

иммунитета при пиелонефрите у детей раннего возраста. Одновременно известно, что формирование Th17-звена тесно связано с состоянием кишечной микробиоты. Поэтому резкое увеличение ИЛ-17А, особенно в группе искусственного вскармливания, можно рассматривать как патогенетически значимый маркер нарушения иммуномикробного гомеостаза, при котором дисбиотические изменения кишечника, вероятно, способствуют смещению иммунного ответа в сторону более выраженного провоспалительного профиля.

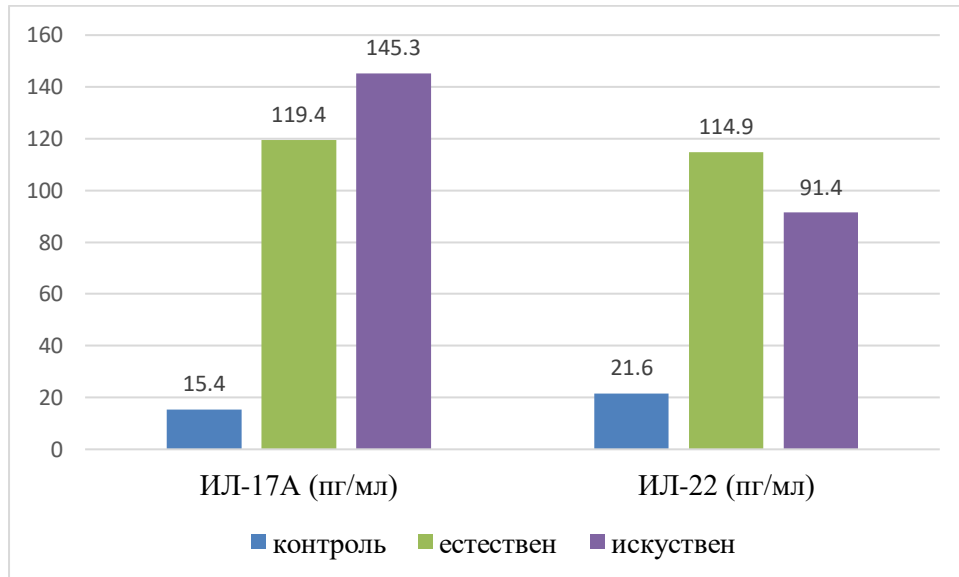


Рис.3. Уровень ИЛ-17А и ИЛ-22 у детей с острым пиелонефритом

Не менее показательными являются результаты определения интерлейкина-22 (ИЛ-22). В контрольной группе его уровень составил $21,6 \pm 3,5$ пг/мл, у детей на естественном вскармливании — $114,9 \pm 11,7$ пг/мл, у детей на искусственном — $91,4 \pm 5,9$ пг/мл. Таким образом, по сравнению с контролем содержание ИЛ-22 увеличивалось примерно в 5,3 раза при естественном и в 4,2 раза при искусственном вскармливании. В отличие от ИЛ-8, прокальцитонина и ИЛ-17А, наибольшее значение ИЛ-22 наблюдалось именно в группе естественного вскармливания, где оно превышало показатель группы искусственного вскармливания примерно в 1,3 раза. Это различие имеет принципиальное значение для интерпретации результатов. ИЛ-22 выполняет защитную функцию на уровне слизистых оболочек, участвует в поддержании эпителиального барьера, регенерации тканей и продукции антимикробных факторов. Более высокий уровень ИЛ-22 у детей на естественном вскармливании может свидетельствовать о лучшей сохранности механизмов мукозальной защиты и более адекватной барьерной иммунной реакции, в том числе на уровне кишечника. В связи с этим можно предположить, что у детей, получавших грудное вскармливание, несмотря на наличие острого воспалительного процесса, сохраняется более выраженный компенсаторно-защитный ответ, направленный на ограничение повреждения слизистых и стабилизацию взаимодействия организма с микробиотой. Напротив, более низкий уровень ИЛ-22 при искусственном вскармливании на фоне высоких значений ИЛ-8, ИЛ-17А и прокальцитонина может указывать на недостаточную эффективность барьерных и регуляторных механизмов.

Естественное вскармливание способствует формированию более физиологичного кишечного микробиоценоза, поддержанию барьерной функции кишечника и модуляции мукозального иммунитета. Это может объяснять более высокий уровень ИЛ-22 и менее выраженные значения прокальцитонина и ИЛ-8 у детей данной группы. Напротив, искусственное вскармливание потенциально связано с менее благоприятным составом

микробиоты, снижением колонизационной резистентности и смещением иммунного ответа в сторону гиперпродукции провоспалительных медиаторов, что проявилось более высокими уровнями ИЛ-8, ИЛ-17А и прокальцитонина.

Особенно показательным является сочетание у детей на искусственном вскармливании высоких ИЛ-8 и ИЛ-17А с относительно более низким ИЛ-22. Такой иммунологический профиль может свидетельствовать о дисбалансе между воспалительным и барьерно-протективным звеньями иммунитета. Иными словами, воспалительная реакция у этих детей выражена сильнее, тогда как механизмы ограничения повреждения слизистых и поддержания эпителиальной целостности реализуются менее полноценно. В условиях кишечного дисбиоза это может способствовать как поддержанию общей иммунной напряжённости, так и более тяжёлому или затяжному течению инфекционного процесса.

Уровень цистатина С, рассматриваемого как маркер функционального состояния почечной ткани и глубины почечного повреждения, также имел тенденцию к повышению в группах детей с пиелонефритом. В контрольной группе он составил 1,12 мкг/мл, в группе естественного вскармливания — 1,29 мкг/мл, а в группе искусственного — 1,20 мкг/мл. По сравнению с контролем увеличение составило примерно 15,2% при естественном и 7,1% при искусственном вскармливании. Наибольший уровень цистатина С был зафиксирован у детей на естественном вскармливании. С одной стороны, это может указывать на более чувствительную регистрацию начальных функциональных изменений со стороны почечной паренхимы в данной группе. С другой стороны, без дополнительных статистических расчётов и клинико-инструментальной корреляции этот показатель следует трактовать осторожно. Тем не менее сам факт повышения цистатина С в обеих группах по сравнению с контролем подтверждает вовлечение почечной ткани в патологический процесс.

При интегральной оценке полученных результатов можно отметить, что обе группы детей с пиелонефритом характеризовались выраженной активацией иммуновоспалительных механизмов по сравнению со здоровыми детьми. Однако направленность этих изменений у детей на естественном и искусственном вскармливании имела определённые особенности.

Для группы естественного вскармливания были характерны:

- повышение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-22 и цистатина С;
- особенно выраженное увеличение ИЛ-17А и ИЛ-22;
- практически отсутствие роста прокальцитонина по сравнению с контролем.

Такая комбинация может отражать активную иммунную реакцию с сохранением элементов регуляторно-барьерной защиты, что особенно проявляется высоким уровнем ИЛ-22.

Для группы искусственного вскармливания были характерны:

- максимально высокие значения ИЛ-8, ИЛ-17А и прокальцитонина;
- менее высокий по сравнению с естественным вскармливанием уровень ИЛ-22;
- умеренное повышение цистатина С.

Подобный профиль можно интерпретировать как преобладание более агрессивного провоспалительного ответа с большей системной воспалительной нагрузкой и менее выраженной активацией защитных механизмов слизистого барьера.

Естественное вскармливание способствует формированию более физиологичного кишечного микробиоценоза, поддержанию барьерной функции кишечника и модуляции мукозального иммунитета. Это может объяснять более высокий уровень ИЛ-22 и менее выраженные значения прокальцитонина и ИЛ-8 и у детей данной группы. Напротив, искусственное вскармливание потенциально связано с менее

благоприятным составом микробиоты, снижением колонизационной резистентности и смещением иммунного ответа в сторону гиперпродукции провоспалительных медиаторов, что проявилось более высокими уровнями ИЛ-8, ИЛ-17А и прокальцитонина.

Особенно показательным является сочетание у детей на искусственном вскармливании высоких ИЛ-8 и ИЛ-17А с относительно более низким ИЛ-22. Такой иммунологический профиль может свидетельствовать о дисбалансе между воспалительным и барьерно-протективным звеньями иммунитета. Иными словами, воспалительная реакция у этих детей выражена сильнее, тогда как механизмы ограничения повреждения слизистых и поддержания эпителиальной целостности реализуются менее полноценно. В условиях кишечного дисбиоза это может способствовать как поддержанию общей иммунной напряжённости, так и более тяжёлому или затяжному течению инфекционного процесса.

Естественное вскармливание обычно способствует формированию более благоприятного кишечного микробиоценоза. На этом фоне иммунная система чаще работает по типу: лучшей толерантности, более физиологичной мукозальной регуляции, более эффективной барьерной защиты, и отсюда — относительно более высокие ИЛ-22 и, вероятно, координирующий ИЛ-6.

Искусственное вскармливание чаще ассоциируется с менее физиологичным микробным ландшафтом кишечника. В таких условиях иммунный ответ легче смещается в сторону: дисрегуляции, провоспалительной Th17-поляризации, усиления нейтрофильного воспаления, системной бактериальной реакции, и отсюда — более высокие ИЛ-8, ИЛ-17А и прокальцитонин.

Выводы. Таким образом, выявленные разнонаправленные межгрупповые различия, вероятно, отражают неодинаковую функциональную принадлежность исследованных маркеров. Более высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-22 у детей с пиелонефритом, находившихся на естественном вскармливании, могут свидетельствовать о большей сохранности координирующих и барьерно-протективных механизмов иммунного ответа, включая мукозальную защиту и репарацию эпителия. В то же время преобладание у детей на искусственном вскармливании более высоких значений ИЛ-8, ИЛ-17А и прокальцитонина указывает на сдвиг иммунореактивности в сторону выраженного нейтрофильно-опосредованного, Th17-ассоциированного и системного бактериального воспаления. Полученные данные позволяют предположить, что тип вскармливания оказывает влияние не только на интенсивность, но и на качественную направленность иммунного ответа, вероятно, через особенности формирования кишечного микробиоценоза и связанного с ним мукозального иммунитета.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Корниенко Е.А. Проблемы становления кишечной микробиоты как фактор риска развития иммунопатологических заболеваний и возможности их профилактики. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022. № 2. С. 174-179.
2. Корнева Ю.С., Борисенко М.Б. Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний. Медицина. 2023. Т. 11. № 2 (42). С. 66-76.
3. Benavidez G., et al. Milk scenarios and gut microbiota in the first 1000 days of life // Archivos Argentinos de Pediatría. — 2023. — Vol. 121, № 6. — Art. e202202851. — DOI: 10.5546/aap.2022-02851.eng.

4. Lyons K. E., Ryan C. A., Dempsey E. M., Ross R. P., Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12, № 4. — Art. 1039. — DOI: 10.3390/nu12041039.
5. Plaza-Díaz J., Fontana L., Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development // *Nutrients*. — 2018. — Vol. 10, № 8. — Art. 1038. — DOI: 10.3390/nu10081038.
6. Yakubov R., Jassar H., Katz R., Hochberg A., Nir R.-R., Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis // *European Journal of Pediatrics*. — 2013. — Vol. 172, № 6. — P. 769–774. — DOI: 10.1007/s00431-012-1914-2.
7. Yim H. E., Yim H., Bae E. S., Woo S. U., Yoo K. H. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections // *Pediatric Nephrology*. — 2014. — Vol. 29, № 11. — P. 2181–2189. — DOI: 10.1007/s00467-014-2845-0.
8. Mazaheri M., Shirazi M., Sharifian M., Akhavan Sepahi M. Serum Interleukin-6 and Interleukin-8 are Sensitive Markers of Urinary Tract Infection in Children and Can Differentiate Upper from Lower Urinary Tract Infections // *International Journal of Preventive Medicine*. — 2021. — Vol. 12. — Art. 85.
9. Srivastava A., et al. Role of Gut and Urinary Microbiome in Children with Urinary Tract Infections: A Systematic Review // *Children (Basel)*. — 2025. — PMID: 39795621.
10. Lee Y. J., Lee J. H., Park Y. S. Relationship Between Breastfeeding, Birth History, and Acute Pyelonephritis in Infants // *Journal of Korean Medical Science*. — 2020. — Vol. 35, № 9. — Art. e83. — DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e83.