

Яцишин Р.І., Попадинець І.Р.

**Роль определения С-реактивного белка в диагностике воспалительного синдрома при бронхиальной астме**

**Резюме.** Бронхиальная астма – одно из самых распространенных хронических заболеваний и рассматривается в современном обществе не только как значительная медицинская, но и как социальная проблема. Одним из наиболее частых сочетаний считают сочетание БА с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). По данным разных авторов, распространенность ГЭРБ у больных БА колеблется от 32 до 90 %. Повышение уровня СРБ является универсальным признаком воспаления независимо от локализации и других характеристик воспалительного процесса, что позволяет назвать его основным маркером системного воспаления в организме. Принимая во внимание общую биологическую функцию СРБ, нужно считать закономерным выявления этого белка непосредственно в «очагах поражения». Обнаружена достаточно выраженная взаимосвязь между воспалением органов дыхательной системы и системными воспалительными проявлениями. Определение уровня СРБ в мокроте является признаком местного воспалительного ответа и может быть использовано для диагностики, мониторинга и оценки эффективности противовоспалительной терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, С-реактивный белок.

R.I. Yatsyshyn I.R. Popadynets

**The Role of Determining C-Reactive Protein when Diagnosing Inflammatory Syndrome in Bronchial Asthma**

**Summary.** Asthma is one of the most common chronic diseases and is seen in today's society not only as a significant medical, but also as a social problem. One of the most common combinations consider combining BA with gastroesophageal reflux disease (GERD). According to different authors, the prevalence of GERD in patients with asthma ranges from 32% to 90%. Increased CRP level is a universal sign of inflammation, regardless of the location and other characteristics of the inflammatory process that can be called its primary marker of systemic inflammation in the body. Taking into account the overall biological function of CRP it should be considered to be logical to detect the protein directly in the core of lesions. There was discovered quite distinct correlation between inflammation in the respiratory system and the systemic inflammatory manifestations. Determining the level of CRP in sputum is a sign of the local inflammatory response and can be used for diagnosing, monitoring and evaluation of anti-inflammatory therapy.

**Keywords:** bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, C-reactive protein.

Надійшла 02.12.2013 року.

УДК:577.112+612.124+612.461.1+616-07+616.61

Яцишин Р.І., Ліснянська І.С., Коваль Н.М.

**Діагностичні перспективи визначення маркерів запалення у сечі у хворих на хронічний пієлонефрит**

Кафедра внутрішньої медицини 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є. М. Нейка (зав. каф.– проф. Р. І. Яцишин) ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** Обстежено 85 хворих на хронічний пієлонефрит у віці від 26 до 62 років. У всіх хворих визначали вміст С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 і фактору некрозу пухлин-альфа у крові і у сечі по стандартним методикам. При одночасному дослідженні СРБ в крові і у сечі хворих на хронічний пієлонефрит виявлений високий рівень даного біомаркера в сечі, який у деяких випадках перевищує його показники в крові. При вивченні рівнів прозапальних цитокінів, які вважаються головними індукторами виділення СРБ, ми встановили, що підвищення їх концентрації в сечі було більш виражене, ніж у крові, що підтверджує думку про те, що СРБ може синтезуватися в вогнищі запалення лімфоцитами, макрофагами та ендотеліоцитами. Вивчення рівнів цитокінів і СРБ в сечі може бути використано для оцінки важкості запальних змін у нирці і для моніторингу ефективності протизапальної терапії.

**Ключові слова:** пієлонефрит, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа, діагностика.

**Постановка проблеми і аналіз основних досліджень.**

Хронічний пієлонефрит (ХПН) є найпоширенішим захворюванням нирок. Збудниками цього захворювання можуть бути різні мікроорганізми, що відносяться як до ендогенної, так і екзогенної флори. Бактеріальні агенти при ХПН викликають зміни структурно-функціональних властивостей і метаболізму епітелію сечових шляхів, що супроводжується індукцією прозапальних цитокінів, що призводить до інфільтрації тканинних структур, що оточують сечовивідні шляхи, нейтрофілами та макрофагами. В результаті у хворих на ХПН розвиваються запальні зміни паренхіми нирок, фіброз і ендотеліальна дисфункція, а в кінцевому підсумку – ниркова недостатність [5, 6]. Сьогодні активно обговорюється питання про патогенетичні механізми запального процесу в паренхімі: ролі цитокінів, білків гострої фази в протіканні місцевих і системних реакцій при пієлонефриті, а також розвитку хронічного запального процесу в нирках. На сьогодні відомо, що типовою реакцією клітини у відповідь на пошкод-

ження будь-якого генезу є дестабілізація цитоплазматичної мембрани з виходом внутріклітинного вмісту за її межі. У відповідь на це відбувається активація клітин мононуклеарно-фагоцитарної системи з наступним викидом пулу синтезованих медіаторів запалення, до яких відносяться гетерогенна група низькомолекулярних пептидів – цитокінів [7, 8]. Пусковим моментом в прогресуванні запального процесу є викид помірної кількості цитокінів (як про-, так і протизапальних) в системний кровотік із вогнища запалення. З одної сторони, цей процес необхідний для запуску «гостро-запальної» відповіді, що супроводжується переключенням синтезу білків в печінці з альбумінів на білки «гострої фази» – церулоплазмін, С-реактивний білок, який має антимікробну і антиоксидантну дію. В кінцевому підсумку створюються умови для повного знищення мікроорганізмів, відновлення гомеостазу, заживлення вогнища ураження. З іншої сторони, порушення динамічної рівноваги в системі взаємовідношень прозапальних (інтерлейкін-1 – ІЛ-1, інтерлейкін-6 – ІЛ-6, фактора некрозу пухлин-альфа – ФНП-α) і протизапальних (інтерлейкін-4 – ІЛ-4, інтерлейкін-10 – ІЛ-10) цитокінів призводить до накопичення їх в системному кровотоці і реалізації їх деструктивних ефектів в організмі [2, 3].

Синтез СРБ ініціюється чисельними факторами: агресією антигенів бактеріальної, вірусної, грибкової, паразитарної, пухлинної природи, продуктами ушкодження тканин при травмах, некрозі тощо. Рівень СРБ стрімко зростає в перші 6–8 год після ураження, досягає максимуму через 48 год і перевищує в 20–100, а іноді в 1000 разів вихідні показники. Згідно з традиційним уявленням, синтез СРБ відбувається в гепатоцитах під дією прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6). ІЛ-6 є основним індуктором утворення СРБ печінкою під час гострої фази запалення. За сучасними поглядами, СРБ вважається не тільки чутливим біомаркером -

**Таблиця 1. Рівень СРБ, ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  у крові і сечі хворих на хронічний пієлонефрит (М $\pm$ м)**

Показник	Група контролю		Досліджувана група	
	кров	сеча	кров	сеча
СРБ, мг/л	6,00 $\pm$ 1,05	2,10 $\pm$ 0,77	14,75 $\pm$ 3,24*	29,34 $\pm$ 4,75#
ІЛ-6, пг/мл	12,57 $\pm$ 1,78	0,0120 $\pm$ 0,0006	21,48 $\pm$ 2,44*	11,53 $\pm$ 1,23#
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	39,54 $\pm$ 11,48	0,0330 $\pm$ 0,0012	167,45 $\pm$ 65,50*	10,42 $\pm$ 1,74#

Примітка: \*Достовірна різниця у порівнянні з групою контролю (P<0,05); #Достовірна різниця у порівнянні з групою контролю (P < 0,001)

його зростання запускає різноманітні механізми прогресування запалення, ураження тканин і судин шляхом активації ланки цитокінів, клітинних молекул адгезії, зменшення продукції ендотеліального оксиду азоту, ендотеліальної NO-синтетики тощо [1, 4].

Беручи до уваги загальну біологічну функцію СРБ, слід вважати закономірним знаходження цього білка безпосередньо в «осередках ураження». На сьогодні, в літературі йдеться про можливість локального синтезу СРБ активними клітинами: макрофагами, лімфоцитами, ендотеліоцитами. Тому доцільно провести визначення даного біомаркера в сечі у хворих на хронічний пієлонефрит і порівняти його концентрації з концентраціями цитокінів, які вважаються основними індукторами виділення СРБ.

**Метою дослідження** стала розробка нових діагностичних і прогностичних критеріїв важкості хронічного пієлонефриту на основі вивчення механізмів індукції синдрому запальної відповіді.

#### Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведені на клінічній базі Івано-Франківського національного медичного університету у нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні. Обстежено 85 жінок хворих на ХПН в стадії загострення у віці від 26 до 62 років. Тривалість анамнезу ХПН у хворих складала від 4 до 25 років. Діагностику ХПН здійснювали згідно наказу МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Нефрологія”» № 593 від 02.12.2004 р.

Для визначення СРБ у крові і у сечі використовували метод латекс-аглютинації, який виконували за допомогою діагностичного набору «Согтау», Польща). Постановку тесту при дослідженні сироватки крові здійснювали згідно інструкції. Для дослідження сечі збирали ранкову порцію, центрифугували (1500 об/хв) протягом 10 хв і використовували для визначення СРБ 1–2 мл супернатанта [2].

Рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ТНФ- $\alpha$ ) визначали у крові і у сечі хворих на хронічний пієлонефрит за допомогою наборів реактивів для імуноферментного аналізу «Вектор-Бест» (Росія).

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики з використанням програми «Statistica 6.0» (Stat. Soft. Inc. (США)). Достовірно вважали різницю при P<0,05.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі практично здорових осіб середній рівень СРБ у крові дорівнював 6,00  $\pm$  1,05 мг/л, а у сечі склав 2,10 $\pm$ 0,77 мг/л. У крові хворих на ХПН при поступленні реєстрували підвищення рівня СРБ, воно досягало «гострозапального» діапазону. Одночасне визначення СРБ у сечі хворих на ХПН в стадії загострення виявило концентрації біомаркера, що в деяких випадках у 2 рази перевищували показники в крові. Аналізуючи рівні ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  ми виявили достовірне підвищення даних цитокінів і у крові, і у сечі порівняно з групою контролю (P<0,05). Проте, середні значення даних цитокінів в крові у хворих на ХПН були у 2–4 рази вищими ніж у групі здорових осіб, тоді як їх концентрація у сечі, в деяких випадках, у 1000 разів перевищувала значення групи норми. Найбільш важливі під-

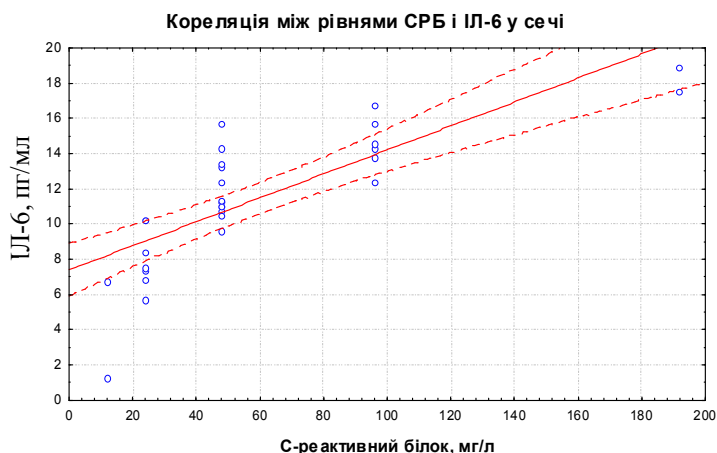
сумкові результати приведені в табл. 1.

Нами виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-6 і СРБ у сечі ( $r = 0,75$ ; P < 0,001) (рис. 1) і середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями ФНП- $\alpha$  і СРБ у сечі ( $r = 0,56$ ; P < 0,05) (рис. 2).

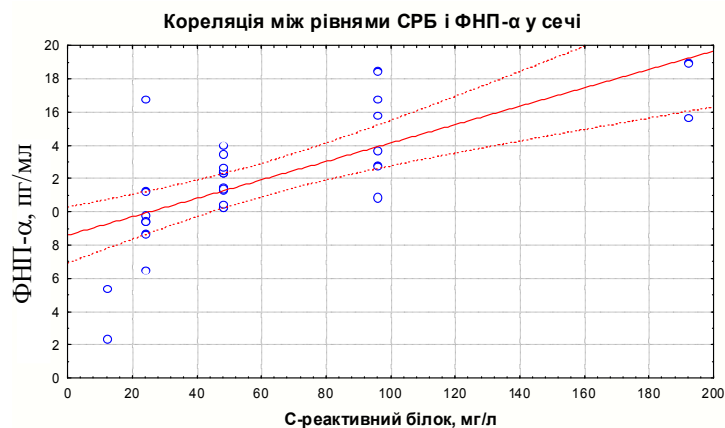
Завдяки проведеним дослідженням встановлено значне підвищення рівня СРБ в сечі при загостренні ХПН, яке у деяких випадках перевищує рівень цього протеїна в крові, що може бути оцінено як ознака активних запальних реакцій в тубулоінтерстиціальній тканині нирок у відповідь на пошкодження патогенами. Ймовірно, синтезу СРБ у вогнищах ураження у нирках сприяє високий рівень прозапальних цитокінів. Так, сучасними дослідженнями відзначена активація продукції ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, трансформуючого фактора росту-бета, що продукуються моноцитарно-макрофагальною ланкою і Т-лімфоцитами у хворих на ХПН, особливо за наявності бактеріальної (*E. coli*, *St. faecalis*) інфекції [1]. Привертає увагу виявлений нами факт підвищеної екскреції з сечею ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  – головних регуляторів синтезу СРБ, концентрації яких у 1000 разів перевищували показники групи норми. В літературі зустрічаються дані, що високий рівень ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  в сечі спостерігається і при термінальних стадіях хронічної хвороби нирок, їм відведена провідна роль в механізмах склерозу клубочків та фіброзу інтерстицію [6]. Таким чином, однією із характеристик розвитку запального процесу у нирках при хронічному пієлонефриті являється наростання в сечі прозапальних цитокінів та рівня С-реактивного білка.

#### Висновки

1. При загостренні хронічного пієлонефриту виявлено значне підвищення рівня С-реактивного білка в сечі, яке в



**Рис. 1 Кореляція між рівнями СРБ і ІЛ-6 у сечі у хворих на хронічний пієлонефрит**



**Рис. 2 Кореляція між рівнями СРБ і ФНП- $\alpha$  у сечі у хворих на хронічний пієлонефрит**

деяких випадках перевищує його вміст у сироватці крові, що дозволяє припустити можливість локального синтезу біомаркера при ураженнях нирок.

2. Аналіз концентрацій ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ , як основних індукторів виділення СРБ, виявив підвищення рівнів даних цитокінів, яке було більш виражене у сечі. Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між ІЛ-6 і СРБ у сечі ( $r=0,75$ ;  $P<0,001$ ) і середньої сили прямий кореляційний зв'язок між ФНП- $\alpha$  і СРБ у сечі ( $r=0,56$ ;  $P<0,05$ ).

3. Одночасне визначення С-реактивного білка, ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  в крові і сечі дає можливість для тривалого моніторингу з метою діагностики, прогнозування і оцінки ефективності терапії при хронічних захворюваннях нирок.

### Перспективи подальших досліджень

Цікавим буде подальше вивчення динаміки маркерів запалення у сечі у процесі лікування хворих на хронічний пієлонефрит.

### Література

1. Вельков В. В. С-реактивний білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології // Лаб. діагностика. – 2007. – Вип. 42, № 4. – С. 53–65.
2. Деклараційний пат. Україна (11) 38542 (51) У01 № 33/487. Спосіб експрес-діагностики активності і прогнозування перебігу хвороби нирок / Н. М. Коваль, Н. М. Середюк, Е. М. Бардяк, О. В. Мазур. Заявл. 28.07.2008. Опубл. 12.01.2009. Бюл. №1.2009 р.
3. Михайлова Ю. А. Уровни цистатина С,  $\beta_2$ -мікроглобуліна, ТФР- $\beta$ , ФНО- $\alpha$  при хронічній серцевій недостаточності і поєднанні хронічній серцевій недостаточності з хронічною хворобою нирок // Експерим. і клініч. медицина. – 2012. – № 1. – С.122–125.
4. Насонов Е. Л., Паноюкова Е. В., Александрова Е. Н. С-реактивний білок – марк'р запалення (нові дані) // Кардіологія. – 2002. – № 7. – С. 53–62.
5. Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е. Системи цитокінів і гуморальних факторів росту при бульбозно-мочеточниковому рефлюксі у дітей // Нефрологія та діаліз. – 2005. – № 4. – С. 435–439.
6. Пекарева Н. А., Чупрова А. В., Лоскутова С. А. і др. Патогенетичне значення динаміки цитокінів при хронічному обструктивному пієлонефриті у дітей // Педіатрія. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 23–24.
7. Семидоцька Ж. Д., Шевченко А. Г. Вміст інтерлейкіну-6 і інтерлейкіну-12 у хворих на хронічний гломеруло-нефрит з різними стадіями хронічного захворювання нирок // Укр. журн. нефрології та діалізу – 2007. – Вип. 16, № 4. – С. 41–45.

8. Топчій І. І., Гальчінська В. Ю., Семенових П. С. Порушення секреції прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гломеруло-нефрит та хронічний пієлонефрит // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2009. – Вип. 23, № 3. – С. 3–5.

*Яцишин Р.І., Лиснянская І.С., Коваль Н.М.*

### Діагностичні перспективи визначення маркерів запалення в сечі у хворих на хронічний пієлонефрит

**Резюме.** Обстежено 85 хворих на хронічний пієлонефрит у віці від 26 до 62 років. У всіх хворих визначали вміст С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 і фактора некрозу опухолей-альфа в крові і в сечі за стандартними методами. При одночасному дослідженні СРБ в крові і в сечі хворих на хронічний пієлонефрит виявлено високий рівень даного біомаркера в сечі, який в деяких випадках перевищує його показники в крові. При дослідженні рівня прозапальних цитокінів, які вважаються основними індукторами виділення СРБ, ми встановили, що підвищення їх концентрації в сечі було більш виражене, ніж в крові, що підтверджує нашу думку про те, що СРБ синтезується в очагах запалення лімфоцитами, макрофагами і ендотеліоцитами. Дослідження рівня цитокінів і С-реактивного білка в сечі може бути використано для оцінки тяжкоти запального процесу в нирках і для моніторингу ефективності протизапальної терапії.

**Ключові слова:** пієлонефрит, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор некрозу опухолей-альфа, діагностика.

*R.I. Yatsyshyn, I.S. Lisnianska, N.M. Koval*

### Diagnostic Prospects of Determining Inflammatory Markers in the Urine of Patients with Chronic Pyelonephritis

**Summary.** The study involved 85 patients with chronic pyelonephritis from 26 to 62 years of age. All the patients were determined to have C-reactive protein (CRP), interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha in the blood and urine using common techniques. With the simultaneous study of CRP in the blood and urine of patients with chronic pyelonephritis there was detected a high level of this biomarker in the urine, which was in some cases higher than its level in blood. When studying the levels of proinflammatory cytokines, which are the main inducers of CRP excretion, we found that the increase in their concentration in urine was more expressive than in the blood that confirms the opinion that CRP can be synthesized in the core of inflammation by lymphocytes, macrophages and endothelial cells. Studying the levels of cytokines and C-reactive protein in the urine can be used to assess the severity of inflammatory changes in the kidney and to monitor the efficacy of the anti-inflammatory therapy.

**Keywords:** pyelonephritis, C-reactive protein, interleukin-6, factor-alpha of tumors necrosis, diagnosis.

Надійшла 02.12.2013 року.