

© Ліснянська І.С., Яцишин Р.І., Коваль Н.М., Камінський В.Я., Мазур О.В., 2011

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

І.С. ЛІСНЯНСЬКА, Р.І. ЯЦИШИН, Н.М. КОВАЛЬ, В.Я. КАМІНСЬКИЙ, О.В. МАЗУР\*

**ОДНОЧАСНИЙ МОНІТОРИНГ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКУ У КРОВІ І СЕЧІ - НОВИЙ НАПРЯМОК В ДІАГНОСТИЦІ І ПРОГНОЗУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК**

I.S. LISNYANSKA, R.I. YATSYSHYN, N.M. KOVAL, V.YA. KAMINSKIY, O.V. MAZUR\*

**SIMULTANEOUS MONITORING OF C-REACTIVE PROTEIN IN THE BLOOD AND IN URINE - NEW DIRECTION IN DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC KIDNEY DISEASES**ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,  
Івано-Франківська обласна клінічна лікарня\*, м. Івано-Франківськ**Ключові слова:** захворювання нирок, С-реактивний білок, пієлонефрит, моніторинг, діагностика, прогнозування.**Резюме:** При одночасному дослідженні С-реактивного білка (СРБ) в крові і моче больних хронічним пієлонефритом обнаружен високий рівень СРБ в моче, превышающий в несколько раз его показатели в сыворотке крови. Высказано предположение о возможности локального синтеза СРБ в очагах поражения, его участия в механизмах прогрессирования и хронизации заболеваний почек. Определение СРБ в крови и моче рутинным методом «латекс-агглютинации» рекомендовано для мониторинга хронических заболеваний почек.**Summary:** At simultaneous study of C-reactive protein (CRP) in blood and urine of patients with chronic pyelonephritis have detected high levels of CRP in the urine exceeding in few times its indicators in the serum. It is suggested about the possibility of local synthesis of CRP in the focuses of lesion, its participation in the mechanisms of kidney diseases progression and chronization. Determination of CRP in the blood and urine by routine method of «latex-agglutination test» is recommended for monitoring chronic kidney diseases.

Відомо, що пошкодження нирок верифікуються за наявності клінічних ознак, змін лабораторних показників (кров, сеча) та інструментальних візуалізацій цих досліджень. За наказом МОЗ України № 593 (2004) до критеріїв активності ниркових захворювань віднесено С-реактивний білок (СРБ) як найбільш чутливий та широко доступний для визначення маркер запалення. 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 (фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)). ІЛ-6 є основним індуктором утворення СРБ печінкою під час гострої фази запалення. За сучасними поглядами, СРБ вважається не тільки чутливим біомаркером - його зростання запускає різноманітні механізми прогресування запалення, ураження тканин і судин шляхом активації ланки цитокінів, клі-

тинних молекул адгезії, зменшення продукції ендотеліального оксиду азоту, ендотеліальної NO-синтетази тощо [1,7].

Результатами чисельних епідеміологічних досліджень доведено, що тривале зростання в крові рівня СРБ слугує предиктором розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [6,7]. Існують погляди, що прояви системного запалення (активація лейкоцитів, продукції цитокінів, хемокінів, СРБ та інших медіаторів) слугують відображенням локальних судинних чи органних уражень запально-інфекційного генезу. Виходячи з біологічної функції СРБ як «головного білка» гострої фази, що бере участь в реакціях знищення патогенного фактора та обмеженні вогнищ ураження [1], нами було проведено скринінгове дослідження наявності СРБ у біологічних рідинах (слина, сеча) при захворюваннях, яким притаманні як системні, так і локальні органні ураження (генералізований пародонтит, захворювання нирок, гемобластози (множинна мієлома)). При порівняльних вимірюваннях СРБ у сироватці крові і біологічних рідинах було встановлено значне підвищення біомаркера в слині при пародонтальній хворобі, в сечі - при захворюваннях нирок (гострому і хронічному гломерулонофриті) [2,3].

**Мета роботи:** оцінка діагностичного і прогностичного значення визначення СРБ у крові та сечі і можливості використання цього тесту для моніторингу перебігу хронічних інфекційно-запальних захворювань нирок.

**Ліснянська Ірина Степанівна**  
e-mail: iralishn@yandex.ru

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на клінічній базі Івано-Франківського національного медичного університету у нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні. Обстежено 71 хворого на хронічний пієлонефрит (ХП) в стадії загострення: 52 жінки та 19 чоловіків у віці від 26 до 58 років. Тривалість анамнезу ХП у хворих склала від 4 до 23 років. В залежності від функціонального стану нирок були сформовані 3 групи хворих. В першу групу було включено 37 пацієнтів з I стадією хронічної хвороби нирок (ХХН I), в другу - 18 осіб з ХХН II, в третю - 16 хворих із ХХН III. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб.

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі клінічних даних, загального клініко-лабораторного та інструментального дослідження згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит». Функціональний стан нирок оцінювали за показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft-Gault (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Визначення СРБ здійснювали у відділенні клінічної лабораторної діагностики Івано-Франківської ОКЛ (зав. відділом – Л.М. Томашук).

При виборі метода дослідження СРБ враховували чутливість, простоту виконання, стандартизацію, економічні витрати. Усім цим вимогам відповідає «СРБ-латекс-тест», згідно якого вимірювання проводиться за допомогою діагностичних наборів як вітчизняного (ТОВ НЗЛ «Гранум», м. Харків, державний реєстраційний номер 1248/2002), так і зарубіжного («Corma», Польща) виробництва. Постановку тесту при дослідженні сироватки крові здійснювали згідно інструкції. Для дослідження сечі збирали ранкову порцію, центрифугували (1500 об/хв.) протягом 10 хвилин і використовували для визначення СРБ 1-2 мл супернатанта. У плазмі/сироватці крові здорових осіб СРБ присутній у слідових кількостях, в середньому - 1 мг/л [11]. Аналітична чутливість «латекс-тесту» складає

від 6 до 1600 мг/л. Згідно інструкції по використанню діагностикумів при значеннях СРБ < 6 мг/л констатували відсутність системної запальної відповіді. Значення СРБ від 6 до 10 мг/л розцінювали як показники в «доклінічному» діапазоні, СРБ > 10 мг/л - в «клінічному», «гострозапальному» діапазоні [1].

Дослідження СРБ у сироватці крові і сечі у хворих на ХП проводили при поступленні в стаціонар і через 18-21 день лікування. Тактика ведення визначалася згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит».

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

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У контрольній групі практично здорових осіб середній рівень СРБ у крові і сечі практично не відрізнялися, відповідно склали  $6,0 \pm 1,05$  мг/л і  $6,1 \pm 0,77$  мг/л. У крові хворих на ХП при поступленні реєстрували підвищення рівня СРБ, найбільш значним воно було в групах з ХХН II, ХХН III і досягало «гострозапального» діапазону. Різниця між рівнем СРБ у крові хворих була достовірною ( $p < 0,05$ ). Одночасне визначення СРБ у сечі хворих на ХП в стадії загострення виявило концентрації біомаркера, що в 4-5 разів перевищували показники в крові. Найбільші рівні СРБ спостерігалися в сечі хворих з ХХН III стадії. Після лікування протягом 18-21 дня рівень СРБ в крові суттєво знижувався: при ХХН I і ХХН II він практично досягав показників норми, тоді як при ХХН III залишався підвищеним ( $12,1 \pm 3,6$  мг/л). Зниження рівня СРБ у сечі після лікування відзначено у всіх групах, однак у всіх хворих на ХП концентрація біомаркера й надалі знаходилась в «гострозапальному» діапазоні та продовжувала перевищувати показники СРБ в сироватці крові (різниця між показниками в залежності від функціонального стану нирок - достовірна). Найбільш важливі підсумкові результати приведені в табл. 1.

Таблиця 1

**Рівень С-реактивного білку (мг/л) у крові і сечі хворих на хронічний пієлонефрит**

Субстрат дослідження	Групи дослідження			
	Контроль (n=17)	ХХН I (n=37)	ХХН II (n=18)	ХХН III (n=16)
Сироватка крові (до лікування)	6,0±1,05	7,36±0,54*	12,0±2,19*#	25,33±4,67*#
Сироватка крові (після лікування)		6,8±0,9°	7,1±1,8°#	12,1±3,6°#
Сеча (до лікування)	6,1±0,77	33,82±2,57*	50,4±8,35*#	128,0±16,0*#
Сеча (після лікування)		13,64±0,89°	19,2±3,67°#	45,33±2,67°#

Примітки: \* - достовірно у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$  (кров)  $p < 0,001$  (сеча))  
° - достовірно у порівнянні з показниками до лікування ( $p < 0,05$ )  
# - достовірно у порівнянні з ХХН I, ХХН II ( $p < 0,05$ )

## ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Завдяки проведеним дослідженням встановлено значне підвищення рівня СРБ в сечі при загостренні ХП, яке у декілька разів 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 ХП, особливо за наявності бактеріальної (*E. coli*, *S. faecalis*) інфекції [4,5,8,10]. Привертає увагу виявлений при цьому факт підвищеної екскреції з сечею ІЛ-6 – головного регулятора синтезу СРБ [7]. Високий рівень ІЛ-6 спостерігається і при термінальних стадіях ХХН, йому відведена провідна роль в механізмах склерозу клубочків та фіброзу інтерстицію [9]. Тому відзначена в роботі залежність рівня СРБ у крові і сечі від стадії ХХН у хворих на ХП не є випадковою. Недостатнє зниження показників СРБ у сечі у хворих на ХП після стаціонарного лікування (антибактеріальна терапія, відновлення пасажу сечі, дезінтоксикаційні заходи тощо) на тлі суттєвого поліпшення клініко-лабораторної симптоматики свідчить про персистування інфекційно-запального процесу в нирках. Здатність СРБ посилювати запалення, сприяти прогресуванню судинних і органних уражень дає змогу для припущення про його роль у ремоделюванні як тубулоінтерстиціальної тканини, так і судинної архітекtonіки нирок, тобто про участь у розвитку нефросклерозу при пієлонефриті. Одночасне визначення рівня СРБ в крові і сечі дає можливість для проведення тривалого моніторингу з метою діагностики, прогнозування перебігу і оцінки ефективності терапії при хронічних запальних захворюваннях нирок.

## ВИСНОВКИ

1. При загостренні хронічного пієлонефриту виявлено значне підвищення рівня С-реактивного білка в сечі, яке в декілька разів перевищує його вміст у сироватці крові, що дозволяє припустити можливість локального синтезу біомаркера при ураженнях нирок.
2. Встановлена залежність між рівнем С-реактивного білка в крові і сечі хворих на хронічний пієлонефрит від функціонального стану нирок.
3. Відсутність нормалізації рівня С-реактивного білка в сечі після лікування хворих на хронічний пієлонефрит в умовах нефрологічного стаціонару потребує продовження і оптимізації патогенетичної нефропротекторної терапії.
4. Одночасне визначення С-реактивного білка в крові і сечі методом «латекс-аглотинації» дає можливість для тривалого моніторингу з метою діагностики, прогнозування і оцінки ефективності терапії при хронічних захворюваннях нирок.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вельков В.В. С-реактивний білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології /В.В. Вельков // Лабораторна діагностика. - 2007.- №4(42). - С. - 53-65.
2. Глушко Л.В. С-реактивний білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/ сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л.В. Глушко, Н.М. Коваль, Н.М. Павелко // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. - 2010. - №7.- С. - 58-61.
3. 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.
4. Дранник Г.И. Уровень интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2) и ИЛ-2Р+ клеток у больных острым и хроническим пиелонефритом/ Г.И. Дранник, С.П. Пасечников, В.Е. Дриянская и др. // Лікарська справа. - 1998.-№5.- С. - 83-85.
5. Колесник М.О. Етіозалежні особливості стану імунітету у хворих на хронічний пієлонефрит / М.О. Колесник, В.Є. Дриянская, Г.М. Дранник та ін. // Укр. журнал нефрології та діалізу. - 2010.- №1 (25).- С. - 3-15.
6. Лутай М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк, В.А. Слободской // Укр. медичний часопис.- 2003.-№2 (52).- С. - 80-83.
7. Насонов Е.Л. С-реактивный белок - маркер воспаления: новые данные / Е.Л. Насонов, Е.В. Панюкова, Е.Н. Александрова // Кардиология. - 2002.-№7.- С. - 53-62.
8. Пекарева Н.А. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей/Н.А. Пекарева, А.В. Чупрова, С.А. Лоскутова и др. // Педиатрия. - 2008. - Том 87, №3.- С. - 23-27.
9. Семидоцкая Ж.Д. Содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-12 у больных хроническим гломерулонефритом с различными стадиями хронического заболевания почек / Ж.Д. Семидоцкая, А.Г. Шевченко // Укр. журнал нефрології та діалізу - 2007.- №4(16).- С.- 41-45.
10. Топчій І.І. Порухення секреції прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний пієлонефрит / І.І. Топчій, В.Ю. Гальчінська, П.С. Семенових // Укр. журнал нефрології та діалізу.-2009.-№3(23).- С. - 3-5.
11. Титов В.Н. Эндогенные воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии / В.Н. Титов, Є.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - №5. - С. - 3-11.

Надійшла до редакції 8.06.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.