

УДК 616-071+577.112+616-002+616.248

Яцишин Р.І., Попадинець І.Р.

Роль визначення С-реактивного білка в діагностиці запального синдрому при бронхіальній астміКафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка
ДВНЗ «Вано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Бронхіальна астма – одне із найбільш розповсюджених хронічних захворювань і розглядається в сучасному суспільстві не лише як значна медична, але і як соціальна проблема. Одним з найчастіших поєднань вважають поєднання БА з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). За даними різних авторів, розповсюдженість ГЕРХ у хворих на БА коливається від 32 до 90%. Підвищення рівня СРБ є універсальною ознакою запалення незалежно від локалізації та інших характеристик запального процесу, що дозволяє назвати його основним маркером системного запалення в організмі. Беручи до уваги загальну біологічну функцію СРБ, потрібно вважати закономірним виявлення цього білка безпосередньо у «вогнищах ураження». Виявлений досить виражений взаємозв'язок між запаленням органів дихальної системи та системними запальними проявами. Визначення рівня СРБ у мокротинні є ознакою місцевої запальної відповіді та може бути використано для діагностики, моніторингу та оцінки ефективності протизапальної терапії.

Ключові слова: бронхіальна астма, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, С-реактивний білок.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

За результатами популяційних епідеміологічних досліджень, поширеність БА в більшості країн світу коливається від 1 до 18%. За даними ВООЗ, в даний час від БА у всьому світі страждає 300 млн. чоловік, а до 2025р. експерти прогнозують збільшення цієї цифри ще на 100 млн. Щорічно захворювання забирає життя більше 250 тис. чоловік, а кількість хворих з діагнозом «бронхіальна астма» нестримно росте, подвоюючись кожні 15 років. В Україні на БА страждає 4-6% дорослого населення або 2 млн. чоловік старше 15 років [3, 5, 8].

Поєднання БА із патологією травного тракту – одне з найбільш частих, клінічно різноманітних і тяжких, яке ускладнює її перебіг і робить істотний внесок у формування синдрому взаємного обтяження [6]. За різними даними, поєднаний перебіг БА та хвороб органів травлення спостерігається у 8-50% випадків. Розповсюдженість патологічного ГЕР у хворих на БА (за даними 24-годинної рН-метрії) коливаються від 32 до 90% [4, 7]. У 82% хворих на БА виявляють ГЕРХ, у 30-80% – кислотний рефлюкс виникає частіше і триває довше, ніж у загальній популяції [7]. Загострення ГЕРХ розглядається як один із тригерів приступів БА.

Поєднання двох патологій негативно впливає на перебіг кожної з них окремо. Присутність ГЕРХ у пацієнтів з БА призводить до погіршення контролю за перебігом БА, зниження якості життя, розвитку депресії. Наявність печії у хворих на БА супроводжується підвищеною потребою у використанні інгаляційних препаратів на 13,8% [4, 11].

Системна імунорегуляція у хворих на БА, окрім цитокінового каскаду, забезпечується збільшенням білків гострої фази, до яких відносять СРБ, орозоумукоїд, церулоплазмін, феритин, гаптоглобін, фібриноген та інші. Підвищення рівня СРБ, на думку S. Kony et al. (2004), безпосередньо пов'язано з ураженням дихальної системи і, особливо, з гіперреактивністю бронхів [10, 15]. Виявлений досить виражений взаємозв'язок між запаленням органів дихальної системи та системними запальними проявами. За даними багатьох вчених, між рівнем СРБ в сироватці крові та показниками ОФВ₁ існує сильний зворотній кореляційний зв'язок, який доводить значну роль СРБ у підтриманні гіперреактивності бронхів та посиленні бронхообструктивного синдрому при БА [1, 9, 14, 16, 17]. З огляду на загальну біологічну функцію СРБ потрібно вважати закономірним виявлення цього білка безпосередньо у «вогнищах ураження». На сьогодні в літературі йдеться про можливість локального синтезу СРБ

активованими клітинами: макрофагами, ендотеліоцитами, а також епітеліоцитами легень [2, 12, 13]. Хронічне запалення при БА локалізується в трахеобронхіальному дереві. Тому значний інтерес представляє місцеве визначення даного маркера запалення.

Метою дослідження було оцінити діагностичну цінність визначення СРБ у сироватці крові та мокротинні у хворих на БА та на БА із супутньою ГЕРХ.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 40 хворих на БА II-III ступенів тяжкості. З них було 20 хворих на БА без супутньої патології та 20 хворих на БА з супутньою ГЕРХ. Вік пацієнтів коливався від 19 до 68 років, в середньому (41,4±4,5) роки.

Діагноз БА виставляли на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 та № 868 від 08. 10.2013р. Стан функції зовнішнього дихання визначали за загальноприйнятими показниками за допомогою комп'ютерної спірографії.

Наявність ГЕРХ встановлювали шляхом опитування щодо наявності характерних типових симптомів – печії, відрижки кислим (реургітація) та за допомогою ФЕГДС (згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 року) та 24-годинного внутрішньостравохідного рН-моніторингу.

Рівень СРБ у сироватці та мокротинні визначали напівкількісним методом латекс-аглютинації за допомогою набору реактивів «Dialab» (Австрія). Для визначення СРБ в мокротинні його розводили розчином 0,9% NaCl 1:1. Після цього протягом 10 хв центрифугували при 5000об/хв. Для дослідження відбирали надосадову рідину, яку розводили 0,9% NaCl згідно з інструкцією.

Для визначення СРБ у мокротинні у контрольній групі проводили його індукцію методом Н.А. Vickerman. Забір мокротиння здійснювали після інгаляцій гіпертонічного розчину. Проводили інгаляції тривалістю 4-5хв і перервою в 10-15хв з поступовим підвищенням концентрації розчину NaCl на 1% (тобто послідовно використовували 3-4-5%-й розчин) за допомогою ультразвукового небулайзера.

Всі хворі були поділені на 2 групи: I (n=20) – хворі на БА без супутньої патології та II (n=20) – хворі на БА з супутньою ГЕРХ. Пацієнти обох підгруп отримували препарати базової терапії БА рекомендовані наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 та №868 від 08.10.2013р. Окрім базового лікування БА, всі обстежувані отримували кверцетин в дозі 1 г (1/2 чайної ложки) 2 рази на добу. Перші 5 днів хворі отримували розчинну форму кверцетину – корвітин по 50 мг на 100 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, в/в краплинно, а далі пероральну – кверцетин.

Для порівняння було обстежено групу практично здорових осіб (n=20). Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження був застосований варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів із використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх обстежених хворих були виявлені наступні симптоми: напади задухи різної тяжкості та тривалості, які турбували в різні періоди доби і провокувалися різноманітними факторами, задишка при фізичному навантаженні та у спокої, кашель сухий або з виділенням невеликої кількості густого слизистого мокротиння, закладеність носа, загальна слабкість, швидка втомлюваність, зниження працездатності та розлади сну. Залежності від ступеня тяжкості захворювання ті чи інші симптоми проявлялися у більшій чи меншій мірі. Слід зауважити, що у хворих на БА з супутньою ГЕРХ клінічні прояви основного захворювання були більш вираженими, а саме: нічні напади задухи були частішими та більш інтенсивними, задишка спостерігалась при незначному фізичному навантаженні, а також у спокої, кашель тур-

Таблиця 1. Показники функції зовнішнього дихання у досліджуваних групах (M±m)

Показник %	Контроль (n=20)	I група (n=20)	II група (n=20)
ФЖЄЛ	99,35±2,14	77,88±0,79*	74,52±0,67* ^є
ОФВ ₁	94,12±2,18	73,18±1,18*	67,32±0,96* ^є
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	94,74±1,23	87,06±1,32*	90,12±1,05*
МОШ ₂₅	89,31±2,09	45,12±1,22*	41,82±0,98*
МОШ ₅₀	86,1±2,47	48,66±1,38*	44,84±1,09* ^є
МОШ ₇₅	85,09±2,32	51,62±1,78*	49,18±1,57* ^є

Примітки: * – достовірність різниці між групами та контролем (p<0,05); ^є – достовірність різниці показників з аналогічними в I групі (p<0,05)

бував більше вночі та при горизонтальному положенні тіла.

При оцінці ФЗД за допомогою комп'ютерної спірографії спостерігалось погіршення показників у обох досліджуваних групах, особливо у групі з супутньою ГЕРХ (табл. 1)

Результати проведеної спірографії показали, що показники ФЗД у всіх обстежених хворих на БА були достовірно нижчими, ніж у групі контролю (p<0,05). У I групі спостерігалось зниження ФЖЄЛ на 21,6%, ОФВ₁ – на 22,2%, МОШ₂₅ – на 49,5%, МОШ₅₀ – на 43,5%, а МОШ₇₅ – на 39,3%, порівняно з контрольною групою (p<0,05). ОФВ₁/ФЖЄЛ був нижчим на 8,2%, ніж у групі контролю.

У хворих на БА з супутньою ГЕРХ відзначалися більш виражені зміни показників ФЗД, а саме зниження ФЖЄЛ на 24,9%, ОФВ₁/ФЖЄЛ – на 4,9%, ОФВ₁ – на 28,5%, МОШ₂₅ – на 53,2%, МОШ₅₀ – на 47,9%, а МОШ₇₅ – на 42,2%, порівняно з контрольною групою (p<0,05). Ці дані вказують на те, що у пацієнтів з поєднаною патологією бронхообструктивний синдром є більш вираженим, що обтяжує перебіг захворювання.

Підвищення рівня СРБ є універсальною ознакою запалення незалежно від локалізації та інших характеристик запального процесу, що дозволяє назвати його основним маркером системного запалення в організмі. Ми проводили визначення СРБ у сироватці крові обстежених хворих. Результати обстеження показали, що рівень СРБ у сироватці був достовірно (p<0,05) підвищений в обох групах обстежуваних (табл. 2).

У групі хворих на БА його рівень був у 3,8 разів, а у групі хворих на БА з супутньою ГЕРХ – у 4,7 разів вищий відносно групи контролю. При порівнянні показників рівня СРБ у досліджуваних групах між собою достовірної різниці не було.

Результати визначення СРБ у мокротинні показали його підвищений рівень у всіх хворих. У I групі рівень СРБ був вищим у 5,9 разів, у II групі – у 6,9 разів (p<0,05).

Для того, щоб оцінити вплив системного запалення на показники ФЗД у хворих на БА, ми провели кореляційний аналіз між рівнем СРБ у сироватці та ОФВ₁. Виявлено, що у хворих I та II групи між даними показниками існує сильний зворотній кореляційний зв'язок (r=-0,71, p<0,01) та (r=-0,76, p<0,01). Також при аналізі кореляційного зв'язку між рівнем СРБ у мокротинні та ОФВ₁ у пацієнтів II групи виявлено сильну зворотню залежність (r=-0,81, p<0,01).

Висновки

1. У хворих на БА та на БА з супутньою ГЕРХ визначається підвищений рівень СРБ у сироватці, що є ознакою персистуючого системного запалення і посилює бронхообструктивний синдром. Підвищення рівня СРБ у мокротинні свідчить про наявність місцевої запальної реакції в бронхіальному дереві та підтверджує думку багатьох вчених про місцевий синтез СРБ.

2. Для діагностики активності запального процесу в бронхах у хворих на бронхіальну астму рекомендується визначати рівень С-реактивного білка в мокротинні, що дозволить підібрати адекватну схему лікування із

Таблиця 2. Рівень СРБ у сироватці крові та мокротинні хворих, (M±m)

Показник	Контроль (n=20)	I група (n=20)	II група (n=20)
СРБ у сироватці, мг/л	1,63±0,56	6,24±0,9*	7,68±0,85*
СРБ у мокротинні, мг/л	1,77±0,82	10,4±1,89* ^є	12,3±1,53* ^є

Примітка: * – достовірність різниці показників між групами та контролем (p<0,05); ^є – достовірність різниці показників в сироватці та мокротинні (p<0,05)

застосуванням протизапальних препаратів.

Література

1. Авдеев С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 4. – С. 26–32.
2. Глушко Л. В. С-реактивный 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. Дземаман М. І. Лекція: Бронхіальна астма I частина / М. І. Дземаман // Сучасні інфекції. – 2007. – № 3. – С. 66–77.
4. Матвеева Л. Коморбидная патология: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма / Л. Матвеева // Здоров'я України. Тематичний номер. – 2011. – С. 14–15.
5. Островський М. М. Роль антилейкотриєнових препаратів в лікуванні бронхіальної астми / М. М. Островський, О. І. Варунків // Здоров'я України. – 2012. – № 3. – С. 33–34.
6. Победьонна Г. П. Поширеність, особливості клініки і патогенезу бронхіальної астми, поєднаної з патологією органів травлення / Г. П. Победьонна, О. Г. Солоня // Вісник Сумського державного університету. Серія медицина. – 2007. – №2. – С.86-94.
7. Рання діагностика гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби (огляд літератури) / В.П.Польовий [та ін.] // Буковинський медичний вісник.–2010.–Том14, №1(53).–С.138-141.
8. Zoric Zivkovic. Загострення бронхіальної астми: причини розвитку, імунопатогенез, клініка і лікування гострого нападу. Внутрішня медицина. – 2007. – №3. – С. 89–100.
9. Amina Hamed Ahmad Al Obaidi. Association Between C Reactive Protein and Asthma / Amina Hamed Ahmad Al Obaidi, Abdul Ghani Mohamed Al Samarai, Abdul Kareem Yahya Jawad, Jasim Mohamed Al Janabi // Turkish Thoracic Journal. – 2010. – № 11. – С. 98–104.
10. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study [Text] / S. Kony [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 892–896.
11. Bor S., Kitapcioglu G., Solak Z. A. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patient with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / S. Bor, G. Kitapcioglu, Z. A. Solak // J Gastroenterol Hepatol. – 2010. – №25 (2). – P. 309–313.
12. Jane M. Gould Expression of C-Reactive Protein in the Human Respiratory Tract / Jane M. Gould, Jeffrey N. Weiser // Infection and Immunity. – 2001. – Vol. 69 (3). – P. 1747–1754
13. Lindsay Ramage Expression of C-Reactive Protein in Human Lung Epithelial Cells and Up regulation by Cytokines and Carbon Particles / Lindsay Ramage, Loma Proudfoot, Keith Guy // Inhalation Toxicology. – 2004. – №16. – P. 607–613.
14. Mathews S. An update on the use of pantoprazole as a treatment for gastroesophageal reflux disease / S. Mathews, A. Reid, C. Tian, Q. Cai // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2010. – Vol. 3. – P. 11–16.
15. Miyoshi Fujita C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients / Miyoshi Fujita, Shigeharu Ueki, Wataru Ito // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2007. – Vol. 99. – P. 48–53.
16. Takemura M. High sensitivity C-reactive protein in asthma / M. Takemura, H. Matsumoto, A. Niimi [et al] // European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 908–912.
17. Wouters Emiel F. M. Systemic and Local Inflammation in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Emiel F. M. Wouters, Niki L. Reynaert, Mieke A. Dentener // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2009. – Vol. 6, No. 8. – P. 638–647.

Яцишин Р.І., Попадинец 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 выявление 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 -