

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 703 с.
2. Кесова, М.И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М.И. Кесова // Вестник Национального медико – хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 81-84.
3. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции / В.А. Петрухин, В.М. Гурьева, Т.В. Павлова, А.В. Ртищева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 5. – С. 81-84.
4. Смольнова, Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения половых органов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6 (111). – С. 69-73.
5. Uterine Scar Connective Tissue Disorganization and Receptor Alpha Polymorphism in Women with Undifferentiated Connective Tissue Disorders / G. Sukhih, E. Kogan, T. Demura [et al.] // Scientific Program and Abstracts 57th Annual Meeting. – Orlando (Florida), 2010. – P. 49.

УДК 616.61-002.151-074

© Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов, 2014

Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов  
**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
 УРОВНЯ ЛИПОКАЛИНА В МОЧЕ  
 ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**  
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

Острое почечное повреждение – частое осложнение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Изучена диагностическая и прогностическая значимость ренального NGAL (uNGAL) у больных ГЛПС. Определены уровни uNGAL и других стандартных маркеров острого повреждения почек (ОПП) у больных ГЛПС. Больные были разделены на две группы: 1-я группа (основная) – больные ГЛПС (n=20) и 2-я группа – группа контроля, состоящая из здоровых людей (n=10). Значения uNGAL существенно увеличивались в ранний период ГЛПС, в то время как уровни сывороточного креатинина мочевины крови повышались в период разгара заболевания. Концентрации uNGAL связаны с тяжестью ОПП при ГЛПС. Значения uNGAL были существенно выше в основной группе по сравнению с группой контроля.

Определение уровня NGAL в моче наряду с традиционными методами диагностики может быть рекомендовано для диагностики ОПП и прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** ренальный липокалин, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острое повреждение почек.

E.M. Mingazova, D.A. Valishin, A.Zh. Gilmanov  
**CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE  
 OF DETERMINING RENAL LIPOCALIN  
 IN CASE OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). We have studied the diagnostic and prognostic significance of urinary NGAL (uNGAL) in patients with HFRS. In this study uNGAL and other standard markers of acute kidney injury (AKI) have been measured in patients with HFRS. The patients were divided into two groups: 1st group - patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (n = 20) and a control group, including healthy people (n=10). uNGAL values significantly increased in early period of the HFRS while the levels of serum creatinine (sCr), blood urea nitrogen increased during the acute period of the disease. The uNGAL concentration is connected with the severity of AKI in HFRS. The uNGAL were higher in the study group than in the control group. Determination of uNGAL level along with traditional diagnostic methods can be recommended for the diagnostic of AKI and prognosis of HFRS.

**Key words:** renal lipocalin, hemorrhagic fever with renal syndrome, acute kidney injury.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое заболевание, вызываемое РНК-содержащими хантавирусами и характеризующееся значительной летальностью (2-3%). Одним из наиболее частых проявлений ГЛПС при тяжелой и реже при среднетяжелой формах заболевания является острая почечная недостаточность (ОПН).

Предложено около 30 различных критериев ОПН [2,3]. Традиционно она диагностируется по развитию олигурии или анурии вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), роста плазменной концентрации мочевины и креатинина. Однако

эти критерии не обеспечивают ранней диагностики развивающегося острого повреждения почек (ОПП), поскольку уровень креатинина повышается не в начальной, а лишь в олигоанурической стадии заболевания, т.е. на 3-5-й день [1,5,7]. Поскольку именно ОПП является основной причиной летальных случаев при тяжелых формах ГЛПС, поиск предикторов и ранних маркеров его развития, способствующих своевременной диагностике и адекватной терапии заболевания, является весьма актуальным.

Одним из наиболее перспективных и обсуждаемых в литературе маркеров ОПП

является нейтрофильный желатиназно-ассоциированный липокалин (NGAL), который секретируется в плазму крови в основном из активированных нейтрофилов, но синтезируется и другими клетками, в том числе почечными, при их повреждении. Показано, что у человека и лабораторных животных при повреждении почек уровень NGAL в плазме крови, в ткани почек и в моче резко возрастает [3,6].

Рядом авторов выявлено, что при ОПП профильтровавшийся в клубочках почек «плазменный» NGAL в основном абсорбируется проксимальными канальцами и в мочу не попадает, а «ренальный» NGAL, синтезирующийся в восходящих отделах петли Генле и в собирательных трубках, поступает в мочу. Одной из главных функций «плазменного» NGAL в условиях ОПП может быть тубулопротективная (снижение тяжести повреждений проксимальных канальцев), в то время как «ренальная» фракция NGAL стимулирует выживание и пролиферацию клеток дистального сегмента нефрона, в которых при ишемическом ОПП усиливается апоптоз [2-7], а также оказывает бактериостатическое действие, связывая ионы  $Fe^{3+}$ . Эти наблюдения послужили основой для оценки возможности использования NGAL в качестве раннего биомаркера ренальных тубулярных повреждений при различных видах патологии.

Цель работы – анализ изменений мочевого уровня NGAL в сравнении с базовыми лабораторными показателями периферической крови и мочи в динамике течения ГЛПС.

#### Материал и методы

В исследование были включены 20 больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС в возрасте от 20 до 54 лет, находившихся на стационарном лечении в диагностическом и реанимационном отделениях ИКБ № 4 г. Уфы в 2011 году. Среди них 3 (15%) женщины и 17 (85%) мужчин. Диагноз ГЛПС был серологически подтвержден методом флюоресцирующих антител (МФА) по 4-кратному нарастанию их титра. В соответствии с классификацией Б.З. Сиротина (1994) выделялись 4 периода ГЛПС, в основном соответствующие периодам ОПН: лихорадочный (I), олигоанурии (II), полиурии (III) и реконвалесценции (IV). В группу контроля вошли 10 здоровых добровольцев, сопоставимых с исследуемой группой по полу и возрасту.

Лабораторное обследование пациентов проводилось по общепринятому стандарту, включающему общий анализ крови с лейко-

формулой, общий анализ мочи, коагулограмму, анализ мочи по Нечипоренко, по Зимницкому, биохимический анализ крови (концентрация мочевины, креатинина, билирубина, активность АЛТ, АСТ), а также ультразвуковое исследование почек. Содержание липокалина в моче определялось иммуноферментным методом с использованием тест-системы «NGAL Rapid ELISA Kit» фирмы BioPorto (Португалия) и микропланшетного ридера «Stat Fax-2100» компании Awareness Technology, Inc. (США). Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики с использованием программного обеспечения StatSoft STATISTICA 7.0 (2004). Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Результаты лабораторного тестирования биоматериала пациентов в различные периоды ГЛПС приведены в нижеследующей таблице.

Постепенное снижение содержания эритроцитов в крови больных на протяжении II и III периодов ГЛПС могло быть связано с восстановлением водного баланса организма после начальной фазы болезни, для которой характерны экссудация плазмы из посткапиллярных венул в периваскулярное пространство и сгущение крови. В ранние сроки заболевания количество тромбоцитов в периферической крови было значительно снижено (очевидно, вследствие развивающейся гипергрегации и микротромбообразования) и впоследствии повышалось параллельно восстановлению гемостатического баланса. Постепенное снижение содержания гранулоцитов на протяжении заболевания – от лихорадочного периода до реконвалесценции, вероятно, является относительным, отражая системный иммунный ответ с острой воспалительной реакцией на ранних стадиях болезни и активацию моноцито- и лимфоцитопоза в последующем. Последнее подтверждается значимым повышением количества лимфоцитов в крови вплоть до относительного лимфоцитоза и может служить индикатором позитивных сдвигов клеточного иммунитета при благоприятном течении заболевания. Интересно, что наивысшие показатели общего количества лейкоцитов в периферической крови и, соответственно, «пик» клеточной иммунной реакции отмечались не в лихорадочном, а в олигоанурическом периоде ГЛПС, что может быть вызвано выраженной токсемией в разгар болезни.

Клинико-лабораторные показатели крови и мочи при ГЛПС

Показатели (M±m)	Периоды ГЛПС				Уровень значимости различий
	I	II	III	IV	
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	84,6±8,3	147,7±19,9	214,3±16,8	210,5±17,8	P <sub>1,2</sub> =0,008 P <sub>3,4</sub> =0,083 P <sub>2,3</sub> =0,011
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л	8,85±0,67	12,13±1,57	8,53±0,73	7,86±0,42	P <sub>1,2</sub> =0,062 P <sub>3,4</sub> =0,005
Эритроциты, x10 <sup>12</sup> /л	5,01±0,08	4,51±0,12	4,43±0,09	4,50±0,10	P <sub>1,2</sub> =0,005 P <sub>3,4</sub> =0,430
Гранулоциты, %	64,0±3,1	56,4±3,4	48,1±2,7	41,6±3,9	P <sub>1,2</sub> =0,055 P <sub>3,4</sub> =0,124
Лимфоциты, %	36,9±3,6	42,8±3,1	49,5±2,8	54,4±3,9	P <sub>1,2</sub> =0,194 P <sub>3,4</sub> =0,187
Мочевина сыв., ммоль/л	9,88±1,73	15,92±2,68	10,53±1,75	5,65±0,62	P <sub>1,2</sub> =0,002 P <sub>3,4</sub> =0,006
Креатинин сыв., мкмоль/л	184,9±38,1	389,6±86,8	181,3±28,4	122,2±6,2	P <sub>1,2</sub> =0,005 P <sub>3,4</sub> =0,028
Белок мочи, г/л	1,14±0,42	2,55±0,70	0,13±0,06	–	P <sub>1,2</sub> =0,001 P <sub>2,3</sub> =0,002 P <sub>3,4</sub> =0,044
NGAL мочи, нг/мл	2,95±1,16	2,63±1,11	0,87±0,22	0,20±0,07	P <sub>1,2</sub> =0,084 P <sub>2,3</sub> =0,002 P <sub>3,4</sub> =0,002

Существенный рост уровня креатинина и мочевины в крови больных ГЛПС соответствует активации распада белка и резкому снижению СКФ в периоды лихорадки и олигоанурии, сохраняющемуся ограничению почечных функций в полиурический период и постепенной нормализации функциональной активности почек и метаболического состояния организма в дальнейшем.

В олигоанурическом периоде заболевания отмечались статистически значимое повышение концентрации белка в моче (до 2,55 г/л), а также рост удельной плотности мочи. Показатели постепенно уменьшались к периоду полиурии и нормализовались к периоду ранней реконвалесценции.

По литературным данным, пороговый уровень мочевого NGAL, позволяющий с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать развитие явного ОПП, составляет от 25 до 130 нг/мл (большая вариация при определении на разных платформах и в отношении ОПП разной этиологии). Согласно полученным нами данным концентрация NGAL в моче больных ГЛПС, хотя далеко не достигала этого уровня, но была максимальной в начальной стадии заболевания, составляя в среднем 2,95 нг/мл, несколько снижалась в период олигоанурии и значительно уменьшалась на последующих стадиях, практически достигнув уровня контроля в период реконвалесценции. Показатели мочевого NGAL в контрольной группе не превышали 0,1-0,2 нг/мл. Выявленные сдвиги в целом отражают характер ответа клеток канальцев почек на ишемическую реперфузию: чем тяжелее ренальные нарушения, тем выше мочевого уровня NGAL и вероятность развития ОПП.

Между уровнями NGAL в моче и креатинина в крови больных выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь ( $R_1=0,74$ ;  $R_2=0,8$ ;  $R_3=0,5$ ;  $p_1=0,004$ ;  $p_2=0,071$ ;  $p_3=0,11$ ). Концентрация NGAL в плазме крови больных ГЛПС в период лихорадки также была существенно выше, чем в период полиурии (в 3,4 раза).

Тот факт, что уровень NGAL в моче всех исследованных больных ГЛПС не превысил порогового уровня для ОПП, например при кардиохирургических вмешательствах, и снизился до значений контроля в период реконвалесценции, может свидетельствовать о незначительном или не слишком тяжелом повреждении клеток почечных канальцев у данных больных (либо, наоборот, об их глубокой дистрофии и неспособности выработать достаточное количество NGAL) на фоне существенного повышения содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови, отражающего поражение клубочков и снижение СКФ. Для более уверенного суждения требуется увеличение объема исследований, включение в них пациентов с ОПП другой этиологии и гармонизация определения уровня NGAL с другими аналитическими платформами и тест-системами.

Тем не менее существенное относительное изменение концентрации NGAL в моче в динамике ГЛПС может свидетельствовать о наличии повреждения почек, причем уровень липокалина может прямо указывать на степень канальцевых нарушений, оценить которые другими методами (кроме гистологических) достаточно сложно. Выявленные изменения содержания NGAL в моче больных ГЛПС в динамике заболевания могут быть основанием для рассмотрения вопроса о целе-

сообразности включения определения этого показателя в стандарты и протоколы ведения больных с ГЛПС (особенно тяжелых форм) для констатации развития ОПП и прогнозирования течения и исхода болезни.

#### Выводы

1. У больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС мочевого уровня NGAL достигает максимальных значений в лихорадочном периоде и постепенно снижается в периоды олигоанурии и ранней реконвалесценции, отражая динамику вовлечения

клеток почечных канальцев в патологический процесс при ГЛПС. Однако степень изменений уровня NGAL не достигает значений, характерных для ОПП, что свидетельствует об относительной сохранности канальцевого аппарата почек у пациентов.

2. Полученные результаты свидетельствуют об информативности определения уровня липокалина в моче для определения степени поражения тубулярного аппарата почек и развития ОПП при ГЛПС.

#### Сведения об авторах статьи:

**Мингазова Эльвира Минасановна** – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mingazovae@mail.ru.

**Валишин Дамир Асхатович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 250-18-88.

**Гильманов Александр Жанович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной диагностики ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Devarajan, P. Emerging biomarkers of acute kidney injury / P. Devarajan // Contrib. Nephrol. – 2007. – Vol. 156. – P. 203-212.
2. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury / P. Devarajan // Biomark. Med. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 265-280.
3. Doi, K. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury / K. Doi, D. Katagiri, K. Negishi // Kidney Int. – 2012. – Vol. 1. – P. 1114-1120.
4. Lattanzio, M. R. Acute Kidney Injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment / M. R. Lattanzio, P. Nelson // JAOA. – 2009. – Vol. 109, № 1. – P. 13-19.
5. Urinary biomarkers in septic acute kidney injury / S. M. Bagshaw [et al.]. // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33. – P. 1285-1296.
6. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of Acute Kidney Injury / J.L. Koyner [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. 2154-2165.
7. Yilmaz, A. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin / A. Yilmaz, E. Sevetoglu, A. Gedikbasi // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 2387-2392.

616.248-022.854.2-053.2-097-078-08

© Л.Л. Гурьева, 2014

Л.Л. Гурьева

### СЫВОРОТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

С целью изучения роли цитокинового дисбаланса в формировании клинической картины атопической бронхиальной астмы (БА) в детском возрасте у 146 больных в возрасте 3-16 лет выполнено исследование сывороточного содержания L-4, IL-10, INF- $\gamma$  и TGF- $\beta$ 1 на фоне противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). После курса терапии ИГКС установлено сохранение цитокинового дисбаланса у больных как с полным, так и с частичным контролем симптомов болезни, что свидетельствует о персистенции аллергического воспаления.

**Ключевые слова:** цитокины, бронхиальная астма, дети.

L.L. Guryeva

### SERUM CONTENT OF IMMUNOREGULATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA UNDER DIFFERENT DEGREE OF DISEASE CONTROL

In order to study the role of cytokine imbalance in formation of clinical picture of atopic bronchial asthma in children we have investigated plasma content of L-4, IL-10, INF- $\gamma$  and TGF- $\beta$ 1 against anti-inflammatory therapy by inhaled glucocorticosteroids (IGCS) in 146 patients aged 3-16 years old. After IGCS therapy cytokine imbalance retained both in patients with full and partial disease control, thus witnessing the persistence of allergic inflammation.

**Key words:** cytokines, bronchial asthma, children.

Цитокины, объединенные в самостоятельную систему регуляции, участвуют в развитии и поддержании воспалительного про-

цесса, а также в восстановлении поврежденных тканей [1,2,9]. Персистирующее воспаление при бронхиальной астме (БА) характери-