



## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК: 616.62 – 008.61:612.017

### ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

**В.Н. ЛЕСОВОЙ**  
**С.М. КОЛУПАЕВ**

*Харьковский национальный  
медицинский университет,  
Украина*

*e-mail: sm\_kolupayev@mail.ru*

В работе изучены уровни интерлейкина 1 $\beta$ , интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-4, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и макрофагального хемотаксического протеина-1 (МСР-1) в моче больных с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). Выявлено повышение уровня ИЛ-8 и МСР-1, что может свидетельствовать в пользу патогенетической роли данных цитокинов в развитии заболевания. Определение концентрации ИЛ-8 и МСР-1 в моче целесообразно включать в алгоритм обследования больных с ГАМП для выбора оптимальной, патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, патогенез, цитокины.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) представляет собой синдром, характеризующийся urgenностью, обычно сопровождающейся учащенным мочеиспусканием и ноктурией, в сочетании или без ургентного недержания мочи, при отсутствии инфекции мочевого тракта либо другой известной патологии [1, 2]. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению гиперативного мочевого пузыря, по-прежнему остаются невыясненными ряд вопросов, касающихся патогенеза данного заболевания. Рядом авторов, при изучении биоптатов мочевого пузыря, взятых у пациентов с ГАМП, были выявлены признаки иммунообусловленного воспаления [3, 4].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению цитокинового звена иммунитета у больных различной патологией. Изменения в уровне продукции цитокинов рассматриваются в качестве важного патогенетического механизма иммунозависимых заболеваний [3]. Повышение их концентрации в крови и биологических жидкостях обнаружено при ряде патологических состояний [5, 6].

**Цель исследования.** Наша работа состояла в изучении содержания интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), макрофагального хемотаксического протеина-1 (МСР-1) в моче больных гиперактивным мочевым пузырем.

**Материалы и методы.** Работа выполнена в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала. После получения информированного согласия в исследование были включены 107 женщин с ГАМП и 29 женщин не имевших урологической патологии, в том числе симптомов нижнего мочевого тракта, составивших контрольную группу. Всем больным было проведено комплексное урологическое (клинический и бактериологический анализы мочи, ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы с определением объема остаточной мочи) и гинекологическое обследование. В исследование не включались пациенты с наличием органической патологии мочевого тракта и объемом остаточной мочи более 30 мл. У всех пациентов отсутствовали признаки генитального пролапса, инфекции мочевыводящих путей, а также патология нервной системы, которая могла бы свидетельствовать о нейрогенном характере расстройств мочеиспускания. Исключались пациенты, перенесшие оперативные вмешательства на тазовых органах в последние 6 месяцев, а также получавшие в течение последнего месяца препараты, влияющие на функцию нижних мочевых путей. Выраженность симптоматики гиперактивного мочевого пузыря определяли на основании данных дневников мочеиспускания, которые больные заполняли в течение 3 суток. Оцени-



валось суточное количество мочеиспусканий, количество ночных мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи, urgentных позывов с оценкой их степени по шкале IUSS [7]. Обязательными критериями диагностики ГАМП являлись наличие urgentных позывов к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание (более 8 раз за сутки).

Концентрацию цитокинов – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , MCP-1 определяли в моче, полученной при самостоятельном утреннем мочеиспускании. Образцы мочи центрифугировали в течение 15 минут при 1500 об./мин, затем надосадочную жидкость замораживали при температуре -20°C и хранили до исследования. Определение концентрации интерлейкинов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Вектор Бест» (Россия), на иммуноферментном анализаторе «Тесон» (Австрия).

Статистический анализ проводили с использованием стандартной программы статистической обработки медико-биологической информации с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Больные с гиперактивным мочевым пузырем предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание (от 9 до 13 раз в сутки), ноктурию (от 2 до 4 раз за ночь), urgentные позывы, степень которых по шкале IUSS в среднем составляла 2,3 $\pm$ 0,7. У 47,5% пациентов имело место urgentное недержание мочи.

В результате проведенного анализа содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , MCP-1 в моче было выявлено, что концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  у больных с гиперактивным мочевым пузырем не превышали верхнюю границу диапазона концентрации этих показателей, наблюдавшегося в контрольной группе. Различия между средними значениями концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в исследуемой и контрольной группах не была достоверной ( $p < 0,05$ ) (таблица).

Содержание ИЛ-8 в моче больных ГАМП составило 14,19 $\pm$ 8,22 пкг/мл, и достоверно отличалось от аналогичного показателя контрольной группы (6,12 $\pm$ 2,05 пкг/мл).

Уровень MCP-1 в моче пациенток с ГАМП (111,13 $\pm$ 34,80 пкг/мл) достоверно превысил среднее значение контрольной группы (60,16 $\pm$ 15,27 пкг/мл).

Таблица

**Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и MCP-1 в моче женщин с гиперактивным мочевым пузырем**

Цитокины, пкг/мл	Контрольная группа (n=29)		Пациенты с ГАМП (n=107)	
	Min-max	M $\pm$ $\delta$	Min-max	M $\pm$ $\delta$
ИЛ-1 $\beta$	0-5,10	2,17 $\pm$ 0,81	0-4,50	2,08 $\pm$ 0,72
ИЛ-8	0-13,00	6,12 $\pm$ 2,05	0-49,30	14,19 $\pm$ 8,22*
ФНО- $\alpha$	0-8,50	5,23 $\pm$ 1,64	0-14,50	5,68 $\pm$ 2,10
MCP-1	17,6-87,50	60,16 $\pm$ 15,27	61,00-161,50	111,13 $\pm$ 34,80*
ИЛ-4	1,3-2,50	1,98 $\pm$ 0,23	1,40-2,50	1,99 $\pm$ 0,30

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различия между средними показателями группы пациентов с ГАМП и контрольной группы.

ИЛ-8 и MCP-1 относятся к классу хемокинов. Хемокины – пептидные молекулы с малой молекулярной массой (8-12 кДа), обладающие свойствами хемоаттрактантов. Действие хемокинов опосредуется через мембранные рецепторы, которые по своей структуре относятся к большому классу G-белоксопряженных рецепторов [8]. Установлено также их участие в активации и дегрануляции лейкоцитов, миелопоэзе, ангиогенезе, фиброгенезе.

Одним из основных хемокинов для моноцитов/макрофагов и активированных Т-лимфоцитов является моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1). MCP-1 представляет собой белок, состоящий из 76 аминокислот. MCP-1 продуцируется многими типами клеток, включая мононуклеарные клетки, тучные клетки, Т-клетки, остеобласты, фибробласты. MCP-1 играет важную роль в развитии целого ряда заболеваний, для которых характерна инфильтрация мононуклеарных клеток, включая атеросклероз, ревматоидный артрит и аллергические реакции [9]. Установлено, что MCP-1 также вовлечен в процессы гломерулосклероза и интерстициального фиброза [10].

Основной функцией ИЛ-8 является его высокая активность как хемоаттрактанта для нейтрофилов. ИЛ-8 также вызывает хемотаксис базофилов [11]. Основными клетками-продуцентами ИЛ-8 являются моноциты/макрофаги и эндотелиоциты, также он может продуцироваться и другими типами клеток, в том числе лимфоцитами, нейтрофилами, фибробластами. Как провоспалительный цитокин ИЛ-8 накапливается в воспалительных экссудатах: синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. Бронхоальвеолярных лаважжах при легочном фиброзе [11]. Имеются данные о продукции ИЛ-8 и MCP-1 гладкомышечным клеткам детрузора в ответ на стимуляцию ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [12].



**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что ИЛ-8 и MCP-1 могут играть патогенетическую роль в развитии ГАМП, что позволяет рассматривать эти белки-хемоаттрактанты в качестве перспективных кандидатов на роль маркеров иммунообусловленного воспаления в стенке мочевого пузыря. Определение уровня ИЛ-8 и MCP-1 в моче целесообразно включать в алгоритм обследования больных с ГАМП для выбора оптимальной, патогенетически обоснованной терапии.

### Литература

1. Robinson D, Cardozo L. The overactive bladder syndrome in women. New York, London: Informa Healthcare, 2010.
2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al An International Urogynaecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J* 2010; 21:5-26.
3. С.А. Писарев. Лимфоциты крови и тучные клетки детрузора как диагностические показатели гиперактивного мочевого пузыря и его иммунообусловленного воспаления // Урология. – 2009. – № 3. – С. 29 – 32.
4. Comperat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity—a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 50:1058–1064.
5. Драннік Г.М., Горпинченко І.І., Порошина Т.В., Калініна Н.А. Продукція прозапальних цитокінів в еякуляті у хворих на хронічний абактеріальний простатит // Урологія. – 2010. – № 2. – С. 38-42.
6. А.В. Люлько, Р.Н. Молчанов Исследование содержания интрелейкина-1, интерферона-гамма и фактора некроза опухоли в сыворотке и моче больных раком мочевого пузыря.// Урологія – 2010. – №2. – С. 10-17.
7. Nixon A., Colman S., Sabonjian L., Sandage B., Schwiderski U.E., Staskin, D.R., Zinner N. A validated patient reported measure of urinary urgency severity in overactive bladder for use in clinical trials. // *The Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 174. – P. 604-607.
8. Пейгид послeдoвaтeльнoстe 66-77 мoнoцeтaрнoгo хeмoтaкcичecкoгo бeлкa-1 (MCP-1) – ингибитор воспаления у экспериментальных животных / Т.Л. Красникова, Т.И. Арефьева, М.Г. Мелехов [и др.] // Доклады Академии наук. 2005 – Т. 404, № 4. С. 551-554.
9. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 4. С. 786-790.
10. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. // *Нефрология и диализ*. 2006. – Т. 8. – №1. – С. 26–35.
11. С.І. Шевченко, Е.М. Иванов, О.С. Шевченко Імунітет і запалення. Механізми розвитку з клінічним відображенням. Харків. 2004.
12. Bouchelouche K, Alvarez S, Horn T, Nordling J, Bouchelouche P. Human detrusor smooth muscle cells release interleukin-6, interleukin-8, and RANTES in response to proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. // *Urology*. 2006 Jan;67(1):214-9.

## CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF OVERACTIVE BLADDER

**V.N. LESOVOY**  
**S.M. KOLUPAYEV**

*Kharkov National  
Medical University*

*e-mail: sm\_kolupayev@mail.ru*

The levels of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8 (IL-8), interleukin-4, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the urine of patients with overactive bladder (OAB) were investigated. The increased level of IL-8 and MCP-1 detected in urine in patients with OAB can suggest the pathogenetic role of these cytokines in the development of the disease. Determination of IL-8 and MCP-1 should be included in diagnostic algorithm in patients with OAB in order to choose the pathogenesis based therapy of this syndrome.

Keywords: overactive bladder, pathogenesis, cytokines.