

## МОЧЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

**В. М. Попков** — ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук; **А. Б. Долгов** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ординатор кафедры урологии; **Н. Б. Захарова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая ЦНИЛ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук; **А. Н. Понукалин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук; **Н. А. Вараксин** — ЗАО Вектор-Бест, г. Новосибирск; научный сотрудник.

## URINARY BIOMARKERS IN ACUTE PYELONEPHRITIS

**V. M. Popkov** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science; **A. B. Dolgov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Attending Physician; **N. B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science; **A. N. Ponukalin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **N. A. Varaksin** — Novosibirsk, «Vector-Best», Research Assistant.

Дата поступления — 10.01.2013 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

**Попков В. М., Долгов А. Б., Захарова Н. Б., Понукалин А. Н., Вараксин Н. А.** Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 110–115.

**Цель:** сравнительная оценка диагностического значения определения концентрации цитокинов в сыворотке крови и моче больных острым пиелонефритом. **Материал и методы.** Исследование цитокинового профиля сыворотки крови и мочи проведено у 21 больного острым пиелонефритом в возрасте от 23 до 63 лет. Концентрацию интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), фактора некроза опухолей — альфа (TNF- $\alpha$ ), С-реактивного белка (CRP) в сыворотке крови и моче обследуемых пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Исследование всех биомаркеров у больных острым пиелонефритом проводили трехкратно: при поступлении в стационар до начала антибактериальной терапии (1-я точка); через 5–7 дней от начала курса лечения (2-я точка); через 1,5 месяца после завершения лечения (3-я точка). **Результаты.** До начала лечения отмечалось повышение уровней IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF- $\alpha$ , CRP в сыворотке крови. Одновременно концентрация этих же веществ в моче была на порядок выше. Во 2-й и 3-й точках изменения уровня цитокинов имели разнонаправленный характер, однако содержание большинства из них в моче оставалось более высоким, нежели в сыворотке крови. **Заключение.** Анализ изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови и моче показал, что данные биомаркеры при остром пиелонефрите могут быть использованы в качестве показателей активности воспалительного процесса. Полученные данные позволяют предполагать, что исследование уровня цитокинов в моче может быть использовано для оценки тяжести воспалительных изменений паренхимы почки и при мониторинге эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** острый пиелонефрит, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, сыворотка крови, моча.

**Popkov V. M., Dolgov A. B., Zakharova N. B., Ponukalin A. N., Varaksin N. A.** Urinary biomarkers in acute pyelonephritis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 110–115.

**The aim of the study** is a comparative evaluation of the diagnostic value of determining of concentration of cytokines in the serum and urine of patients with acute pyelonephritis. **Materials and Methods:** The study of cytokine profile in blood serum and urine has been performed in 21 patients with acute pyelonephritis aged from 23 to 63 years. The concentration of interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10) receptor antagonist, IL-1 (IL-1RA), tumor necrosis factor — alpha (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP), in serum and urine of patients under the survey have been determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the appropriate reagent sets «Vector-Best» (Novosibirsk). The study of all these biomarkers in patients with acute pyelonephritis has been performed three times: at admission before antibiotic therapy (1 point); in a 5–7 days-period from the beginning of treatment (2 points); 1.5 months after completion of treatment (3 points). **Results:** Before the treatment there has been an increase in levels of IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF- $\alpha$ , CRP in serum. Simultaneously, the concentration of these substances in the urine has been higher. In 2 and 3-point changes the level of cytokines has been different; however, the content of them in the urine has been determined to be higher than in the serum. **Conclusion:** Analysis of changes in levels of cytokines and C-reactive protein in serum and urine showed that these biomarkers in acute pyelonephritis may be used as indicators of inflammatory activity. The data received suggest that the study of cytokine levels in the urine may be used to assess the severity of inflammatory changes in the renal parenchyma and in monitoring of therapy effectiveness.

**Key words:** acute pyelonephritis, proinflammatory cytokines, C-reactive protein, serum, urine.

**Введение.** Инфекции почек и мочевыводящих путей (ИМВП) относятся к самым распространенным

инфекционным заболеваниям, которые требуют существенных финансовых затрат. Например, в США ежегодно госпитализируется по поводу ИМВП более 100 тыс. человек, при этом наиболее распространенной нозологией является пиелонефрит, а прямые и не прямые затраты по поводу внебольничных ИМВП

**Ответственный автор** — Долгов Алексей Борисович  
Адрес: 410054, г. Саратов, ул. Новоузенская, 166/168, кв.26.  
Тел.: +79179859253.  
E-mail: urologsar@yandex.ru.

составляют более 1,6 млрд долларов в год [1]. Частота урогенитальной инфекции в амбулаторной практике (второе место по обращаемости после ОРВИ) и нозокомиальная инфекция мочевых путей (первое место среди всех видов нозокомиальных инфекций) также свидетельствуют о высокой актуальности данной проблемы [2]. И хотя большая часть пациентов с ИМВП имеют благоприятный прогноз, от 10 до 40% случаев пиелонефрита приводят к склерозированию ткани почки (особенно в детской популяции), что, в свою очередь, может привести к развитию хронической почечной недостаточности и к инвалидности [3]. Учитывая все изложенное, актуальность вопросов диагностики и лечения, а также профилактики рецидивов ИМВП представляется весьма высокой.

В исследованиях, проведенных к настоящему времени, убедительно доказано, что острый пиелонефрит запускает каскад реакций в паренхиме почки, которые впоследствии приводят к возникновению хронического воспалительного процесса и развитию фиброзных изменений в тубулоинтерстиции почки и эндотелиальной дисфункции. Увеличение числа обострений в процессе развития пиелонефрита формирует на уровне почечной паренхимы замкнутую патологическую систему, в которой участвуют тубулярный эпителий, нейтрофилы и макрофаги, а главной мишенью становится эндотелий [4–6].

К настоящему времени выявлен ряд медиаторов, участвующих в воспалительных процессах и развитии эндотелиальной дисфункции при пиелонефрите. К ним можно отнести в том числе IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, рецепторный антагонист IL-1 (IL-1RA), фактор некроза опухолей — альфа (TNF- $\alpha$ ), С-реактивный белок (CRP). Показано, что для диагностики наличия острого воспалительного процесса может быть использовано исследование провоспалительных цитокинов [7, 8]. Опубликованы данные о том, что концентрацию некоторых из медиаторов воспалительного процесса можно определять в моче [7, 9, 10]. Преимущественно данные исследования проводятся в детской популяции [11], среди взрослых же исследования подобного рода весьма фрагментарны [9].

Вместе с тем именно такой неинвазивный метод количественного анализа биомаркеров воспаления перспективен для разработки новых технологий ранней диагностики острого пиелонефрита, оценки степени тяжести повреждения паренхимы почек [9]. Результаты данных исследований необходимы для уточнения тактики дальнейшего ведения больных (с помощью хирургического вмешательства и/или терапии). Оценка уровня биомаркеров может осуществляться как в сыворотке крови, так и в моче.

**Цель исследования:** оценка диагностического значения определения концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче больных острым пиелонефритом, которая может быть использована для ранней диагностики и прогноза течения воспалительного процесса.

**Материал и методы.** Обследованы пациенты в возрасте от 23 до 63 лет (медиана 44,7 года) с наличием острого неосложненного пиелонефрита (n=21, из них женщин 17, мужчин 4), проходившие лечение в НИИ фундаментальной и клинической уронологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Оценку активности и тяжести воспалительного процесса у больных проводили по результатам комплексного обследования, включавшего: изучение жалоб и сбор анамнеза; физикальное обследование пациента; ультразвуко-

вое исследование; общий и биохимический анализ крови; обзорную рентгенографию почек и мочевых путей; в ряде случаев экскреторную урографию, компьютерную томографию с реконструкцией изображения, магнитно-резонансную томографию. Кроме того, в моче пациентов определяли общий белок, лейкоциты и эритроциты.

Диагностическими критериями острого пиелонефрита у данных пациентов являлись: наличие системных симптомов воспаления (фебрильная температура); местные проявления (боль в поясничной области); лейкоцитоз по данным ОАК; лейкоцитурия по данным ОАМ; присутствие более чем 10\*5 КОЕ/мл при посеве мочи. Пациенты с обструктивными уропатиями; доказанным иммунодефицитом; наличием онкоурологических заболеваний; любыми воспалительными заболеваниями иной локализации в стадии обострения в исследование не включались.

В качестве бактериальных агентов, вызывавших развитие пиелонефрита, были выявлены: *Escherichia coli* (n=16), *Proteus mirabilis* (n=3), *Enterococcus faecalis* (n=1), *Staphylococcus Aureus* (n=1). Лечение пациентов проводилось по стандартным схемам с применением препаратов первой линии выбора (цефалоспорины в/м и в/в; в ряде случаев фторхинолоны и аминопенициллины). Пациенты, самостоятельно начавшие антибактериальную и противовоспалительную терапию на преклиническом этапе, также исключались из исследования. По результатам лечения в течение 7–10 дней практически у всех пациентов был достигнут положительный клинический эффект. В дальнейшем пациенты получали необходимую антибактериальную, противовоспалительную терапию в соответствии со стандартом лечения заболевания.

Контрольная группа была сформирована из 20 практически здоровых лиц в возрасте от 35 до 65 лет.

Для количественного анализа биомаркеров взятие крови у пациентов исследуемой и контрольной групп проводили натощак, в утренние часы из кубитальной вены с использованием систем для забора крови «Vacuette» с активатором свертывания крови и разделительным гелем. Первую порцию утренней мочи в объеме не менее 100 мл собирали в специальные стаканы с крышками. Предварительно в емкость для забора мочи вносили 20 мкл раствора «ProClin 300» («SUPELCO», США). Аликвоты сыворотки крови и мочи разливали в пробирки с крышками типа «Eppendorf» и хранили до проведения исследования при температуре минус 25 °С.

Концентрацию интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10), рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), фактора некроза опухолей — альфа (TNF- $\alpha$ ), С-реактивного белка (CRP) в сыворотке крови и моче обследуемых пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Исследование всех биомаркеров у больных острым пиелонефритом проводили трехкратно: при поступлении в стационар до начала антибактериальной терапии (1-я точка); через 5–7 дней от начала курса лечения (2-я точка); через 1,5 месяца после завершения лечения (3-я точка).

Для оценки диагностической чувствительности и специфичности анализа перечисленных биомаркеров использовали ROC-анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.1. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми

группами использовали непараметрический критерий (U) Манна — Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Подготовка проб сыворотки крови обследуемых пациентов для определения концентрации цитокинов достаточно хорошо отработана и не вызывает проблем в лабораториях, однако результаты количественного анализа этих маркеров в моче нередко имеют значимое расхождение. С целью стандартизации методики пробоподготовки этой биологической жидкости нами проведено исследование изменения уровня цитокинов в моче 5 больных пиелонефритом, а также в образцах их мочи, к которым добавлен консервант «ProClin 300», обладающий антимикробной активностью. В результате данного эксперимента показано, что в моче больных острым пиелонефритом, не содержащей консерванта, уже в течение двух часов при комнатной температуре происходит резкое снижение концентрации цитокинов, причем содержание TNF- $\alpha$ , IL-8 и IL-10 падает более чем в 10 раз (табл. 1). Следует отметить, что через 6 часов хранения при комнатной температуре без кон-

серванта уровни цитокинов в моче условно здоровых доноров крови снижаются максимально на 15%.

Концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче у больных с острым пиелонефритом до начала антибактериальной терапии (1-я точка исследований) представлена в табл. 2.

Отмечено нарастание уровней IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF- $\alpha$ , CRP по сравнению с контрольной группой в сыворотке крови в 1,5–9,2 раза. Концентрация IL-10 и IL-1 $\beta$  по сравнению с группой контроля изменилась незначительно. Однако параллельно с этим отмечено резкое повышение концентрации большинства провоспалительных цитокинов в моче по сравнению с контрольной группой (в 10–1000 раз).

Из табл. 2 следует, что наиболее выраженный подъем концентрации в образцах мочи в точке 1 получен для цитокина IL-8. У всех пациентов уровни IL-8 в образцах сыворотки были очевидно ниже, чем в образцах мочи (рис. 1), что дает основание утверждать о локальной гиперпродукции данного вещества в моче выделительной системе.

Обращает на себя внимание и выраженное повышение уровня CRP в моче в точке 1, хотя его уровень

Таблица 1

**Концентрация цитокинов в моче пациентов с острым пиелонефритом при сборе мочи с консервантом и без консерванта**

№ пробы	IL-1RA, пг/мл		TNF- $\alpha$ , пг/мл		IL-8, пг/мл		IL-10, пг/мл	
	с ProClin	без ProClin	с ProClin	без ProClin	с ProClin	без ProClin	с ProClin	без ProClin
1	1209	652	532	0,4	173	17	1	0
2	7061	1406	2	0,7	415	41	9,9	0
3	8879	5857	177	0,4	309	24	1	0
4	3540	1728	429	0,4	162	16	1	0
5	1980	980	345	0,4	240	46	1	0

Примечание: IL-1RA — антагонист рецепторов интерлейкина -1; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли —  $\alpha$ ; IL-8-интерлейкин -8; IL-10 — интерлейкин -10.

Таблица 2

**Концентрация цитокинов в сыворотке крови и моче пациентов с острым пиелонефритом**

Определяемый биомаркер	Медиана концентрации биомаркера, диапазон квартильных отклонений							
	Условно здоровые (контроль), n=20		Больные с острым пиелонефритом, n=21					
			1-я точка		2-я точка		3-я точка	
	в сыворотке	в моче	в сыворотке	в моче	в сыворотке	в моче	в сыворотке	в моче
IL-1 $\beta$ , пг/мл	3,7 1,7–7,3	2,2 1,8–3,2	1,0 0,9–1,1	5,1* 3,2–8,9	1,0 0,9–1,1	1 0,9–3,0	1 1,0–1,0	1 1,0–1,8
IL-6, пг/мл	2,4 1,6–3,1	2,9 2,1–3,9	22,0* 14,5–59,9	131,0* 61,3–591,5	0,5 0,5–2,2	6,4* 5,5–9,7	0,5 0,5–1,4	4,8* 3,9–6,8
IL-8, пг/мл	6,1 5,0–8,9	0,4 0,0–12,1	8,9* 7,9–10,8	414,5* 94,3–1065,6	2,0 1,8–2,1	24,8* 14,5–52,3	10,9* 8,6–12,6	32,5* 20,6–45,5
TNF- $\alpha$ , пг/мл	2,3 1,4–3,2	2,4 1,9–2,9	3,8* 3,1–4,6	214,7* 2,0–352,3	2,0 2,0–2,8	2,6 2,0–3,8	2,6 2,2–3,5	3,2 2,8–3,5
IL-10, пг/мл	2,2 1,6–3,4	3,5 3,1–4,9	1,0 1,0–2,1	1,5 1,0–6,0	1,0 1,0–1,2	1 1,0–1,2	20,9* 16,8–24,5	3,4 3,1–3,5
IL-1RA, пг/мл	230 170–300	1150 990–1260	480* 390–650	6510* 4680–8580	640* 470–720	2340* 2250–3080	2580* 1030–4020	6110* 5860–6780
CRP, мкг/мл	1,2 0,90–1,50	0,63 0,29–1,08	1,6 0,6–3,3	6,50* 2,3–18,4	4,3* 2,6–11,4	5,15* 1,9–12,2	2,7* 2,0–3,5	0,12 0,09–0,15

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

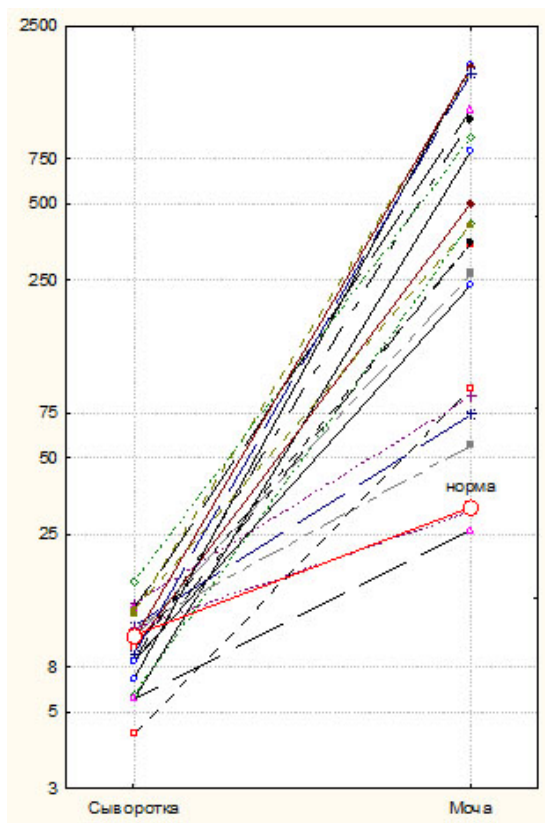


Рис. 1. Концентрации IL-8 в парах сыворотка — моча больных с острым пиелонефритом (1-я точка исследований)

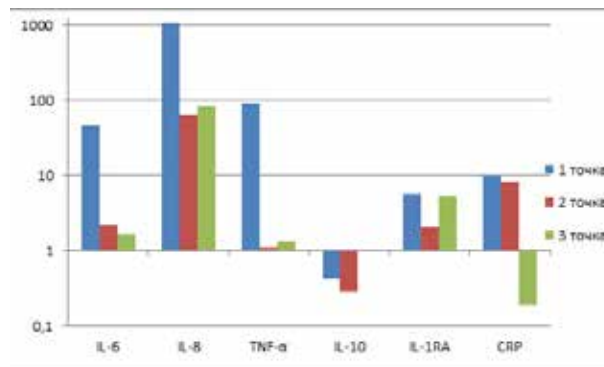


Рис. 2. Кратность превышения концентрации цитокинов в моче у больных с острым пиелонефритом относительно контрольной группы в динамике

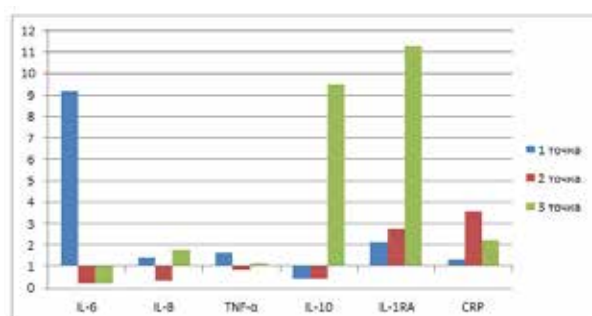


Рис. 3. Кратность превышения концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных с острым пиелонефритом относительно контрольной группы в динамике

в сыворотке крови пациентов остается в пределах нормы или незначительно повышен.

Через 5–7 суток после начала антибактериальной терапии (точка 2) содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче больных существенно снижается (см. табл. 2). Концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  в сыворотке сопоставимы с группой контроля, а в моче — превышает их в меньшей степени, нежели в точке 1. Сывороточная концентрация IL-1RA и CRP в исследуемой группе, несмотря на проводимое лечение, продолжает нарастать. Однако их содержание в моче снижается, хотя все еще превышает нормальные значения.

Через 1,5 месяца после проведенного лечения (точка 3) наблюдаются разнонаправленные изменения концентраций исследованных биомаркеров как в сыворотке крови, так и в моче (см. табл. 2). Уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  больше не изменяются, оставаясь в пределах нормы как в сыворотке крови, так и в моче. Содержание CRP в сыворотке крови снижается, однако остается более высоким, чем в контрольной группе;

концентрация же CRP в моче резко падает, достигая значений здоровых людей. Содержание IL-8 в сыворотке крови и моче снова возрастает. Однако данный подъем является не столь существенным, как на пике заболевания. Концентрация IL-1RA повышается в обеих пробах, практически достигая уровня точки 1 в моче. На протяжении всего исследования IL-10 у пациентов с пиелонефритом остается в пределах нормы в моче, однако в точке 3 его содержание в сыворотке увеличивается на порядок (рис. 2, 3).

Диагностическое значение исследования содержания провоспалительных цитокинов в моче при остром пиелонефрите по анализу чувствительности и специфичности оценивалось с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ). Результаты ROC-анализа и ROC-кривые зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов приведены в рис. 4 и в табл. 3, 4.

Информативность каждого из цитокинов в моче оценивалась по величине площади под кривой. Диагональ (50% площади квадрата) свидетельствовала

Таблица 3

**Результаты ROC-анализа для диагностически значимых цитокинов в сыворотке крови**

Показатель	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$	IL-1RA	CRP
Площадь под кривой	0,852	0,719	0,809	0,901	0,578
Отсечка*	8	8	4,2	388	1,8
Специфичность	0,99	0,65	0,85	0,88	0,93
Чувствительность	0,8	0,68	0,43	0,73	0,45

Примечание: \* — для цитокинов в пг/мл и для CRP в мкг/мл.

Результаты ROC-анализа для диагностически значимых цитокинов в моче

Показатель	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$	IL-1RA	CRP
Площадь под кривой	0,97	0,988	0,822	0,998	0,91
Отсечка*	7	32	6	2970	1,3
Специфичность	0,92	0,95	0,92	0,97	0,91
Чувствительность	0,94	0,94	0,66	0,98	0,82

Примечание: \* — для цитокинов в пг/мл и для CRP в мкг/мл.

об отсутствии значимых различий изменения показателя в двух сравниваемых группах. На характеристических кривых выбраны диагностические пороги (точки разделения), которым соответствуют максимально возможные чувствительности и специфичности выявления активности воспалительного процесса в ткани почки для исследуемого показателя.

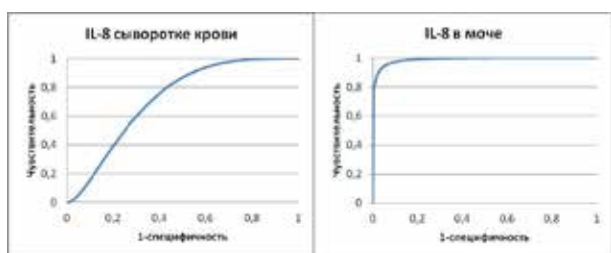


Рис. 4. ROC-кривые диагностической эффективности определения уровня IL-8 в моче и сыворотке крови для выявления острого пиелонефрита

**Обсуждение.** Основной причиной значительного падения концентрации цитокинов в моче больных острым пиелонефритом, очевидно, может быть контаминация ее микроорганизмами, которые в процессе жизнедеятельности секретируют большое количество различных, в том числе протеолитических ферментов, способных к инактивации или деструкции этих биомаркеров. Это, с одной стороны, объясняет низкую сходимость результатов анализа цитокинов в моче, получаемых разными авторами, а с другой — подчеркивает особую важность стандартизации преаналитического этапа в данных лабораторных исследованиях. Полученные результаты дают основание утверждать, что для определения биомаркёров в моче необходимо использовать консервант с противомикробной активностью, например «ProClin 300». Применение вещества такого типа позволяет предотвратить раннюю деструкцию провоспалительных цитокинов в моче и может быть рекомендовано в качестве одного из методов стандартизации на доаналитическом этапе в исследованиях.

Изменения в уровне исследуемых веществ имели различный характер. С одной стороны, до начала антибактериальной терапии отмечалось повышение уровней IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF- $\alpha$ , CRP в сыворотке крови. Повышение концентрации этих же веществ в моче было на порядок выше. Таким образом, цитокины IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1RA, определяемые в сыворотке крови, и IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1RA, и С-реактивный белок, определяемые в моче, могут рассматриваться как критерии воспалительного процесса, развивающегося на уровне паренхимы почек. Нарастание уровня этих маркёров выше указанных

значений свидетельствует о наличии острого воспалительного процесса. Наибольшую диагностическую значимость для раннего выявления воспаления и прогнозирования его развития у больных острым пиелонефритом имеют определения IL-6, IL-8, IL-1RA, TNF- $\alpha$  и CRP именно в моче.

Необходимо отметить, что у всех обследованных пациентов подъем уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и в моче был связан с клиническими проявлениями обострения воспалительного процесса. При этом пациенты, у которых антибактериальная терапия была клинически эффективна с первых часов заболевания, имели более низкий уровень исследуемых биомаркеров во 2-й и 3-й точках исследования. В некоторых случаях, на ранних стадиях воспалительного процесса, повышение концентрации биомаркеров может являться решающим диагностическим критерием, свидетельствующим о наличии воспалительного процесса у пациента именно в почечной паренхиме. Подтверждением этого может служить следующий клинический пример:

Больная Н., 23 лет. Госпитализирована с Ds: «Абсцесс правой почки. Правосторонний паранефрит». Жалобы при поступлении на тянущие боли в поясничной области справа, периодический подъем температуры тела до 38,0° С в течение 15 суток до госпитализации. По данным анамнеза, пациентка в течение 15 суток до госпитализации отмечала периодические тянущие боли в поясничной области справа, сопровождавшиеся лихорадкой до 38,0° С. Данные ОАМ, выполненного амбулаторно: лейкоциты 1–2 в п/зр., уд. вес 1020, белок отр., сахар отр., эпителий ед. кол-во. Принимала НПВС, осуществлялось местное симптоматическое лечение с нестабильным положительным эффектом, сохранялась субфебрильная температура тела. Антибактериальная терапия не назначалась. За двое суток до поступления пациентка отметила резкое повышение температуры до 39,5° С, с ознобом; усиление болей в поясничной области справа. *Данные физикального обследования:* рефлекторное напряжение мышц брюшной стенки справа, пальпация правой почки резко болезненна, симптом поколачивания по поясничной области резко положительный справа. Псоас-симптом положительный справа. *Данные лабораторных методов обследования:* ОАК: эритроц. 2,93\*10<sup>12</sup> (12), гемоглобин 83 г/л, лейкоц. 21,8\*10<sup>9</sup> (9), палочкоядерные 32%, сегментоядерные 57%, лимфоциты 4%, моноциты 5%, СОЭ 66 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* креатинин 87 мкмоль/л, мочевины 3,7 ммоль/л, белок 79 г/л. ОАМ: белок 0,033 г/л, лейкоциты 3–5 в п/зр., эритроциты 1–2 в п/зр. *Ультразвуковое исследование почек:* размеры правой почки: 11,1\*5,4 см; дыхательная экскурсия правой почки отсутствует, в среднем сегменте имеется очаговое образование пониженной эхогенности, неоднородное, с

нечеткими и неровными контурами, размерами около 4,5\*4,7 см. Данных за наличие обструкции мочевыводящих путей нет. В экстренном порядке выполнено оперативное лечение в объеме: «Вскрытие, дренирование абсцесса правой почки, тотального гнойного паранефрита справа». Данные посева отделяемого из раны: обнаружен *Staphylococcus aureus* 10\*4. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антибактериальная терапия: Ceftriaxoni 2.02 р/с в/в кап.; Sol. Ciprofloxacin 200 mg 2 р/с в/в кап. — 10 дней; затем Tab. Amoxicillini 500 mg 2 р/с per os. Результаты исследования провоспалительных цитокинов мочи больной Н. представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Результаты исследования провоспалительных цитокинов в моче**

Точка исследования	Ил-1β пг/мл	Ил-6 пг/мл	Ил-8 пг/мл
До начала лечения	18,4	112,1	412,8
Через 5–7 дней от начала лечения	15,358	9,7	180,8
Через 1,5 месяца от начала лечения	2,27	2,21	49,14

Как видно, у пациентки имел место выраженный подъем провоспалительных цитокинов на высоте клинических проявлений острого гнойного пиелонефрита. Стоит отметить, что в данном случае при проведении дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе по поводу лихорадки неясной этиологии отсутствовали характерные изменения в общем анализе мочи. И исследование уровня цитокинов в моче могло бы сыграть решающую роль в определении локализации воспалительного процесса и выборе тактики лечения.

**Заключение.** Таким образом, анализ изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови и моче при остром пиелонефрите показал, что данные показатели могут рассматриваться в качестве критериев активности воспалительного процесса. При этом наибольшую диагностическую значимость имеет нарастание концентрации этих веществ именно в моче. Мониторинг концентрации цитокинов в этой биологической жидкости является неинвазивным и доступным для применения методом исследования, позволяющим клиницисту дать оценку выраженности воспалительного процесса в мочевыводящих путях.

Обнаруженная динамика содержания CRP в моче и сыворотке крови позволяет сделать предположение о том, что данное вещество играет существенную роль в формировании локального иммунного ответа непосредственно в момент обострения воспалительного процесса и может являться одним из критериев для определения степени выраженности данного процесса.

Полученные данные позволяют предположить, что исследование уровня цитокинов в моче может быть использовано для оценки тяжести воспалительных изменений паренхимы почки и при мониторинге эффективности противовоспалительной терапии.

**Конфликт интересов.** Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи

описания объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

**Библиографический список**

1. Urological infections: Guidelines EAU / M. Grabe [et al.], под ред. Л. А. Синяковой. М., 2011. 115 с.
2. Антимикробная профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мочеполовых органов: Российские национальные рекомендации / Т. С. Перепанова, Л. А. Синякова [и др.] М., 2012. 64 с.
3. Chromek M. Urinary tract infection and renal scarring. Stockholm, 2006. 49 p.
4. Н. А. Мухин, Ю. Г. Аляев, Л. В. Козловская, Д. В. Кочетков Нefрологические маски урологических заболеваний // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию поликлиники РАН. М.: Наука, 2001. С. 91–92.
5. Мухин Н. А., Тареева И. Е., Шилов Е. М. Диагностика и лечение болезней почек. М.: Геотар-Мед, 2002. 384 с.
6. Синюхин В. Н., Ковальчук Л. В., Чирун Н. В. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита // Урология. 2002. № 1. С. 24–26.
7. Otto G., Burdick M., Strieter R., Godaly G. Chemokine response to febrile urinary tract infection // *Kidney International*. 2005. Vol. 68 (1). P. 6270.
8. Taha A. S. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases // *Postgrad. Med. J.* 2003. Vol. 79. P. 159–161.
9. Nanda N., Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection—a systematic review // *Biomark. Insights*. 2009 Aug. Vol. 4. P. 111–121.
10. Evaluation of inflammatory and renal-injury markers in women treated with antibiotics for acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli* / J. P. Horcajada [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004 Jan. Vol. 11 (1). P. 142–146.
11. Tramma D., Hatzistyllanou M., Gerasimou G., Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring // *Pediatr. Nephrol.* 2012 Sep. Vol. 27 (9). P. 1525–1530.

**Translit**

1. Urological infections: Guidelines EAU / M. Grabe [et al.], pod red. L. A. Sinjakovoj. M., 2011. 115 s.
2. Antimikrobnaja profilaktika infekcij pochek, mochevyvodjashhih putej i mocheполовых органов: Rossijskie nacionalnye rekomendacii / T. S. Perepanova, L. A. Sinjakova [i dr.] M., 2012. 64 s.
3. Chromek M. Urinary tract infection and renal scarring. Stockholm, 2006. 49 p.
4. N. A. Muhin, Ju. G. Aljaev, L. V. Kozlovskaja, D. V. Kochetkov Nefrologicheskie maski urologicheskix zaboolevanij // Materialy nauch.-prakt. konf., posvjashh. 55-letiju polikliniki RAN. M.: Nauka, 2001. S. 91–92.
5. Muhin N. A., Tareeva I. E., Shilov E. M. Diagnostika i lechenie boleznej pochek. M.: Geotar-Med, 2002. 384 s.
6. Sinjuhin V. N., Kovalchuk L. V., Chirun N. V. Immunologicheskie aspekty ostrogo pielonefrita // *Urologija*. 2002. № 1. S. 24–26.
7. Otto G., Burdick M., Strieter R., Godaly G. Chemokine response to febrile urinary tract infection // *Kidney International*. 2005. Vol. 68 (1). P. 6270.
8. Taha A. S. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases // *Postgrad. Med. J.* 2003. Vol. 79. P. 159–161.
9. Nanda N., Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection—a systematic review // *Biomark. Insights*. 2009 Aug. Vol. 4. P. 111–121.
10. Evaluation of inflammatory and renal-injury markers in women treated with antibiotics for acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli* / J. P. Horcajada [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004 Jan. Vol. 11 (1). P. 142–146.
11. Tramma D., Hatzistyllanou M., Gerasimou G., Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring // *Pediatr. Nephrol.* 2012 Sep. Vol. 27 (9). P. 1525–1530.