

УДК: 616.233-002:616.61-002.3]-074

*М.О. Клименко, М.О. Шелест**

*Харківська медична академія післядипломної освіти,
Харківський національний медичний університет

С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК ЯК МАРКЕР ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Обстежено 29 хворих із загостренням хронічного бронхіту і 22 хворих із загостренням хронічного пієлонефриту, з динамічним визначенням маркера запалення С-реактивного білка в крові. При проведенні емпіричної антибактеріальної терапії рівень С-РБ відображав чутливість мікрофлори до використовованого препарату. Зниження рівня С-РБ від початку терапії свідчить про ефективність антибактеріального засобу, а відсутність позитивної динаміки або тенденція до наростання концентрації С-РБ вказують на резистентність мікрофлори до даного антибіотика. При високому рівні С-РБ призначення антибіотиків доцільне, а при нормальному показнику можна обмежитися локальним впливом на осередок запалення. За будь-яких форм інфекції нормалізація рівня С-РБ є показанням до закінчення курсу системної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: запалення, хронічний бронхіт, хронічний пієлонефрит, С-реактивний білок.

Збільшення числа хронічних запальних захворювань, яке відмічається останнім часом, є важливою проблемою сучасної клінічної медицини [5].

Основним методом лікування як гострих, так і хронічних запальних захворювань є антибактеріальна терапія. Вибір тієї чи іншої групи антибіотиків на початковому етапі лікування, до отримання результатів бактеріологічного дослідження виділень з осередку запалення, здійснюється емпірично, на основі припущень лікаря про можливий спектр бактеріальної флори, яка є збудником інфекції. Також невідомою для лікаря протягом цього часу залишається чутливість/резистентність мікрофлори до обраного антибіотика у кожному конкретному випадку. Тому емпірична терапія не завжди приносить бажаний ефект.

У той же час найбільш поширений метод визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків за допомогою стандартних дисків на твердому універсальному живильному середовищі дозволяє отримати первинний результат тільки через 3–4 доби, і протягом даного періоду лікування антибіотиками проводиться «навмання».

Слід визнати, що в даний час існують методи, які дозволяють отримати відомості про збудника і його резистентність протягом 2–3 год, наприклад, із застосуванням бактеріологічних аналізаторів Walk Away 40 або Auto Scan. Однак висока вартість даних апаратів та витратних матеріалів до них доки що обмежують можливість їх широкого клінічного використання.

Іншим важливим аспектом є той факт, що не завжди чутливість мікрофлори до антибіотиків у пробірці збігається з ефективністю даного препарату в природних умовах. У ряді випадків навіть при використанні етіотропної терапії клініцист не отримує належного ефекту [4]. Особливо значущим це стає за наявності синдрому системної запальної відповіді і різних форм сепсису, при яких тільки високоефективний щодо збудника антибактеріальний засіб дозволяє досягти швидкого зниження мікробного навантаження на організм і забезпечує необхідні умови для досягнення максимальної ефективності лікування.

Із маркерів гострої фази запалення одним з найбільш чутливих і найкраще вивчених є С-реактивний білок (С-РБ). Це неспецифічний

© М.О. Клименко, М.О. Шелест, 2013

маркер запалення, підвищення вмісту якого в крові може визначатись уже через 12–48 год від початку запалення. З'явившись у крові, С-РБ циркулює невизначено довго. Він був відкритий в 1930 році в Інституті медичних досліджень Рокфеллера, і така назва визначалась тим, що сироватка крові хворих, які одужували після пневмококової інфекції, мала вигляд білих пластівців, коли її витримували в термостаті з полісахаридом С в присутності йонів кальцію. С-РБ має масу 118–144 кДа і складається із 5 ідентичних субодиниць, зв'язаних разом нековалентними зв'язками [9]. Як центральний білок гострої фази запалення, він активує продукцію цитокінів (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6), зв'язується з фосфоліпідами зруйнованих клітин, активуючи комплемент і наступний їх фагоцитоз, тобто підсилює запальний каскад [3, 7]. Він синтезується в печінці, головним чином під впливом одних з основних регуляторів запальної відповіді – цитокінів, зокрема ІЛ-6.

Фізіологічна роль С-РБ до кінця не з'ясована. Описано декілька його форм, одна з яких асоціюється зі стиханням запального процесу, інша – має прозапальні властивості [2].

In vitro С-РБ проявляє як про-, так і антизапальні властивості. Активовані фрагменти комплементу пошкоджують судини, діючи через різні механізми: стимуляцію, агрегацію і дегрануляцію нейтрофілів, підсилення продукції тканинного фактора і прокоагулянтів, які сприяють тромбоутворенню.

Метою дослідження було визначення рівня С-реактивного білка за різного перебігу хронічного запалення (загострення, ремісія після лікування) та локалізації патологічного процесу (bronхіт, пієлонефрит) для оцінки ефективності антибактеріальної терапії.

Матеріал і методи. Обстеження хворих проводилось на базі терапевтичного відділення Харківської міської клінічної лікарні № 27 у 2010–2012 роках. Були сформульовані наступні критерії відбору пацієнтів для дослідження: вік пацієнтів не менше 18 і не більше 50 років; відсутність вагітності у пацієнток; наявність неускладненого хронічного бронхіту або пієлонефриту; відсутність аритмій серця; відсутність в анамнезі судомних станів, епілепсії, травм і пухлин головного мозку, тиреотоксикозу; добровільна

згода на участь у дослідженні, підтверджена підписом.

При виставленні діагнозу керувались Міжнародною статистичною класифікацією хвороб (МКБ-10, 1992) і рекомендаціями експертів ВООЗ (1998).

Обстежено 29 хворих чоловіків із загостренням хронічного необструктивного бронхіту. Середній вік хворих – (28,31 \pm 4,58) року. Середня тривалість захворювання становила (6,03 \pm 3,46) року. Діагноз захворювання ставили на підставі скарг (на кашель з виділенням харкотиння, задишку при помірному чи незначному фізичному навантаженні, слабкість, пітливість, зниження працездатності, субфебрильну температуру тіла), анамнезу (хронічний бронхіт спостерігався протягом багатьох років, частіше в осінньо-весняний період), огляду, фізикального обстеження (дифузне жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи, вкорочення легеневого звуку при перкусії), даних лабораторного (клінічний аналіз крові, харкотиння), функціонального, рентгенологічного та спірометричних досліджень.

Під спостереженням також знаходилися 22 хворих із загостренням хронічного пієлонефриту. Середній вік хворих склав (32,18 \pm 8,49) року. Жінок було 12 (54,55 %), чоловіків – 10 (45,45 %). Середня тривалість захворювання становила (6,41 \pm 3,24) року. Діагноз було встановлено на підставі типових ознак загострення пієлонефриту (болі в поперековій ділянці, больове почастішання сечовипускання, субфебрильна температура тіла, лейкоцитоз при загальному аналізі крові і лейкоцитурія (піурія) при загальному аналізі сечі). У 58,0 % пацієнтів хронічний пієлонефрит проходив ізольовано, у решти хворих – на тлі супутньої хронічної соматичної патології. У всіх хворих на пієлонефрит у динаміці спостереження проводили діагностичні дослідження за стандартним набором: загальний аналіз крові, сечі, пробу Реберга, дослідження сечі за Нечипоренком, посів сечі на мікрофлору, а також біохімічні, рентгенологічне та ультразвукове дослідження нирок.

Контролем були 20 осіб аналогічного віку та статі, у яких при обстеженні не виявлено відхилень від фізіологічних параметрів, включаючи і органи дихання та сечовидільної системи.

Крім загальноклінічних методів дослідження застосовували визначення вмісту С-реактивного протеїну у крові твердофазовим імуноферментним методом з використанням набору реагентів фірми «DRG International Inc.» (США).

У стаціонарі хворі обох груп отримували комплексну терапію, яка включала антибактеріальну, протизапальну і детоксикаційну терапію. До початку антибактеріального лікування у всіх хворих проводили забір матеріалу для бактеріологічного дослідження на чутливість до антибіотиків. Перші 3–5 діб антибактеріальна терапія носила емпіричний характер. У подальшому використовували антибіотики, до яких була визначена висока чутливість збудників при бактеріологічному дослідженні.

Спостереження відповідали процедурам стандарту Комітету з етики Хельсинської декларації 1975 року і її переглянутого варіанту 1983 року.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням відповідних пакетів стандартних ліцензійних комп'ютерних програм Statistica for Windows версії 6.0. Відмінності середніх величин і їх стандартних відхилень ($M \pm SD$) між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Достовірною вважалася ймовірна погрішність менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. При хронічному бронхіті початковий рівень С-РБ був підвищений у порівнянні з контрольною групою у 5,8 разу, при хронічному пієлонефриті – у 6 разів ($p < 0,05$ в обох випадках), таблиця.

Після лікування рівень С-РБ значно знижувався порівняно з вихідним: у 2,6 разу ($p < 0,05$) в обох випадках. При цьому в обох групах він мав тенденцію до збільшення порівняно з контролем (у 2,2 разу при хронічному бронхіті, у 2,3 – при хронічному пієлонефриті), але значні індивідуальні коливання вірогідно не відрізнявся від контролю ($p > 0,1$).

При аналізі індивідуальної динаміки рівня С-РБ в пацієнтів встановлено, що він знижувався до норми лише за наявності клінічної ефективності антибактеріальної терапії. При відсутності клінічного ефекту від антибактеріальної терапії вміст С-РБ у крові зберігався на попередньому високому рівні або навіть мав тенденцію до подальшого підвищення.

Зменшення концентрацій С-РБ порівняно з вихідними після лікування і при цьому їх різницю у різних хворих пояснюють біологічною дією даного маркера запалення, його прямою взаємозалежністю з концентрацією бактерій, їх токсинів та інших молекул мікробного походження в крові.

На тлі антибактеріального лікування динаміка С-РБ відповідала клінічній симптоматиці і відображала ефект від застосування стартового антибіотика. При збігу чутливості збудника і застосовуваного антибіотика клінічний ефект супроводжувався зниженням рівня С-РБ. У той же час при наявності резистентності мікрофлори до вибраного антибактеріального препарату на тлі збереження клінічних симптомів інфекції концентрація С-РБ залишалася на вихідному підвищеному рівні або мала тенденцію до наростання.

Автори [8] вважають, що рівень С-РБ у крові позитивно корелює з кількістю поліморфноядерних лейкоцитів і мононуклеарних клітин.

Рівень С-РБ після загострення хронічного бронхіту і пієлонефриту може залишатися підвищеним протягом 2–3 тижнів.

Ці факти можна пояснити тим, що збудниками цих захворювань досить часто є представники умовно-патогенної флори, яка нерідко представлена природною мікрофлорою шкіри і слизових оболонок. Для даних видів бактерій в організмі людини існує особливий поріг «імуноної терпимості» [1, 6]. Даний поріг необхідний для співіснування бактерій і організму людини. У таких умовах лише перевищення певного кількісного порога або присутність природної мікрофлори поза

Вміст С-реактивного протеїну в крові при лікуванні загострення хронічного бронхіту і пієлонефриту, мг/л

Групи хворих	Контрольна група	До лікування	Після лікування
Хронічний бронхіт	2,37±0,81	13,65±3,55*	5,29±2,40**
Хронічний пієлонефрит		14,28±4,10*	5,52±2,43**

Примітка. * $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою; ** $p < 0,05$ порівняно з початковим рівнем.

межами її біоценозу призводить до активації відповідної імунної реакції і запалення. Зменшення кількості збудників нижче критичного рівня або зникнення збудників з внутрішнього середовища організму приводять до активації протизапальної системи і відповідного зменшення продукції прозапальних медіаторів і білків гострої фази запалення.

Цю особливість взаємозв'язку рівня С-РБ з перебігом запальної реакції і формою інфекції, на наш погляд, можна використовувати для визначення показань до антибіотикотерапії і для контролю раціональної її тривалості.

Висновки

1. Дослідження продукції С-РБ як маркера перебігу хронічного запального процесу високоінформативне і особливо доцільне в період

проведення емпіричної антибактеріальної терапії, до отримання даних бактеріологічного дослідження чутливості збудників інфекції до антибіотиків. Збереження високого рівня С-РБ чи його подальше підвищення, незважаючи на антибактеріальну терапію, вказує на персистенцію інфекції, відсутність ефекту від вживаних препаратів і є показанням до призначення інших антибактеріальних препаратів.

2. Вміст С-РБ у крові можна використовувати в якості об'єктивного критерію для визначення строків закінчення антибактеріальної терапії, що підвищує раціональність використання антибіотиків. Нормалізація рівня даного показника є показанням до завершення курсу системної антибактеріальної терапії і подальшого впливу лише на осередок запалення.

Список літератури

1. *Кетлинский С. А.* Цитокины / А. С. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 408 с.
2. *Лутай М. И.* Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободской // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 37–46.
3. *Серкова В. К.* Прогностическая значимость определения уровня маркеров воспалительной реакции при оценке риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца / В. К. Серкова, Л. А. Вознюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 3. – С. 91–94.
4. *Страчунский Л. С.* Современная антимикробная химиотерапия / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – М. : Боргес, 2002. – 436 с.
5. *Фещенко Ю. И.* Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 6.
6. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent / A. R. White, C. Kaye, J. Poupard [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2004. – V. 53, № 1. – P. 3–20.
7. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S. H. Li, M. V. Badiwala [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 105. – P. 564–569.
8. *Fliser D.* Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype I receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation / D. Fliser, K. Buchloz, H. Hatter // Circulation. – 2004. – V. 110. – P. 110.
9. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension / L. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyyssonen [et al.] // Hypertension. – 2004. – V. 44, № 6. – P. 859–865.

Н.А. Клименко, М.А. Шелест

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК МАРКЕР ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обследовано 29 больных с обострением хронического бронхита и 22 больных с обострением хронического пиелонефрита, с динамическим определением маркера воспаления С-реактивного белка в крови. При проведении эмпирической антибактериальной терапии уровень С-РБ отражал чувствительность микрофлоры к используемому препарату. Снижение уровня С-РБ с начала терапии свидетельствует об эффективности антибактериального средства, а отсутствие положительной динамики или тенденция к нарастанию концентрации С-РБ указывают на резистентность микрофлоры.

ры к данному антибиотику. При высоком уровне С-РБ назначение антибиотиков целесообразно, а при нормальном показателе можно ограничиться локальным воздействием на очаг воспаления. При любых формах инфекции нормализация уровня С-РБ является показанием к окончанию курса системной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: воспаление, хронический бронхит, хронический пиелонефрит, С-реактивный белок.

N.A. Klimenko, M.A. Shelest

C-REACTIVE PROTEIN AS A MARKER OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASE COURSE

The study involved 29 patients with exacerbation of chronic bronchitis and 22 patients with exacerbation of chronic pyelonephritis, with dynamic determination of inflammatory marker C-reactive protein in the blood. During conducting empirical antibiotic therapy CRP level reflected sensitivity of microflora to the drug used. The decrease in CRP level from the beginning of therapy demonstrates the effectiveness of the antibacterial agent, and the absence of positive dynamics or the tendency to increased concentration of CRP indicate the resistance of microorganisms to the antibiotic. At high levels of CRP treatment with antibiotics is appropriate, and at a normal indicator the therapy can be restricted to a local effect on the inflammation. In any form of infection normalization of CRP is an indication for the overall completion of the course of systemic antibiotic therapy.

Key words: inflammation, chronic bronchitis, chronic pyelonephritis, C-reactive protein.

Поступила 01.03.13