

## ОЦЕНКА РОЛИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Мухетдинова Г. А., Казихинуров А. А., Борис Г. Д., Артамонова И. В.

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Уфа, Россия (450000, г.Уфа, ул.Ленина, 3), e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru*

Проведено количественное определение содержания С-реактивного белка методом ИФА в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) с целью определить диагностическое и прогностическое значение данного показателя при эндемичном заболевании. Исследование проводилось в динамике в период пребывания в стационаре (в начальном, олигоурическом и полиурическом периодах) и через месяц после выписки (в период реконвалесценции). Получены результаты: уровень СРБ у больных ГЛПС отражает активность воспалительного процесса; в периоде реконвалесценции свидетельствует о его сохранении; определение СРБ у пациентов с ГЛПС в начальном периоде способствует прогнозированию характера течения заболевания, а контроль показателя в динамике позволяет выделить среди реконвалесцентов ГЛПС группу повышенного риска по развитию хронической патологии почек.

Ключевые слова: С-реактивный белок, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, диагностическое значение, прогноз.

## ASSESSMENT THE ROLE OF THE C-REACTIVE PROTEIN AT HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Mukhetdinova G. A., Kazikhinurov A. A., Boris G. D., Artamonova I. V.

*Bashkir State Medical University, Ufa, Russia (450000, Ufa, Lenin str., 3), e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru*

A quantitative determination of C-reactive protein by ELISA in serum of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) was carried out to determine the diagnostic and prognostic value of this indicator for endemic disease. The study was conducted in the dynamics of the period of stay (in the beginning, oliguria and polyuria periods) and one month after discharge (during convalescence). The results: CRP levels in patients with HFRS reflects the activity of the inflammatory process, during the convalescence period is evidence of its preservation; determination of CRP in patients with HFRS in the initial period contribute to the prediction of the nature of the disease, and the control parameter in the dynamics allows to distinguish among HFRS convalescents increased risk for the development of chronic renal disease.

Key words: C-reactive protein, hemorrhagic fever with renal syndrome, diagnostic and prognostic value.

С-реактивный белок (СРБ) является высокочувствительным, но неспецифичным показателем острого воспалительного процесса различной этиологии. В последние годы проводятся многочисленные исследования по количественному определению СРБ как наиболее точного и надежного маркера воспалительного процесса, для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и возникновения риска сосудистых патологий при широком спектре заболеваний [2]. Повышение уровня СРБ обнаруживается уже через 12–48

часов от начала воспаления, и есть прямая связь между уровнем СРБ и активностью воспалительного процесса. В эпидемиологических исследованиях проводилось изучение СРБ как предиктора развития артериальной гипертензии (АГ). В единичных работах установлено, что повышенный уровень СРБ коррелирует с наличием микроальбуминурии (МАУ) у больных с АГ, а МАУ считается ранним прогностически неблагоприятным признаком поражения почек [1].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая вирусная (природно-очаговая) инфекция, характеризующаяся генерализованным вовлечением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности. Наиболее высокая заболеваемость ГЛПС в Российской Федерации наблюдается в Приволжском Федеральном округе, в республиках Башкортостан и Удмуртия [3]. Определение СРБ у больных ГЛПС проводилось преимущественно зарубежными исследователями, и представленные ими результаты весьма неоднозначны. Наряду с тромбоцитопенией повышенный уровень СРБ является одним из наиболее ранних лабораторных симптомов [7]. В то же время, по мнению ряда исследователей, он не коррелирует с тяжестью заболевания и степенью почечной недостаточности [6].

*Цель исследования* – определить диагностическое и прогностическое значение СРБ у пациентов с ГЛПС.

*Материалы и методы.* Проведено количественное определение содержания СРБ методом ИФА в сыворотке крови у 95 больных ГЛПС различной степени тяжести. Критерии включения в основную группу: подтвержденный серологическими исследованиями серотип Пуумала; возраст пациентов от 18 до 65 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие в анамнезе и по данным анализа медицинской документации хронических заболеваний почек. В соответствии с классификацией по форме заболевания больные распределились следующим образом: 1 группа (n=30) – больные ГЛПС легкой формы, средний возраст составил  $33,1 \pm 2,7$  лет, мужчин – 18 (60 %), женщин – 12 (40 %); 2 группа – 34 больных ГЛПС среднетяжелой формы, средний возраст составил  $35,1 \pm 3,5$  лет; мужчин – 21 (62 %), женщин – 13 (38 %). В 3 группу вошли 31 человек с тяжелой формой заболевания, средний возраст –  $36,5 \pm 3,9$  лет; мужчин – 20 (65 %), женщин – 11 (35 %).

Контролем послужили 25 практически здоровых лиц обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет при отсутствии ГЛПС в анамнезе; мужчин – 12 (60 %), женщин – 8 (40 %), средний возраст составил  $32,8 \pm 3,5$  лет.

Всем больным было проведено обследование, которое включало общеклинические методы, в том числе общий анализ крови с определением тромбоцитов на гематологическом анализаторе Cobas Micros, серологические методы – выявление специфических антител в парных сыворотках с помощью непрямого метода иммунофлуоресценции (ИМФА), используя коммерческий «Культуральный поливалентный диагностикум ГЛПС для выявления антител непрямым МФА» производства ФГУП ПИПВЭ им.М. П. Чумакова РАМН. Определение СРБ в сыворотке крови проводилось с использованием набора реагентов фирмы «Хема-Медика» (Россия). В данной тест-системе используется принцип двухсайтового (сэндвич) иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование проводилось в динамике в период пребывания в стационаре (в начальном, олигоурическом и полиурическом периодах) и через месяц после выписки (в период реконвалесценции). В периоде реконвалесценции определение МАУ проводилось с использованием набора ИммуноФА-МА, предназначенного для количественного определения содержания альбумина (микроальбуминурии) в моче методом конкурентного твердофазного ИФА.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов параметрической статистики. При сравнении количественных величин в группах использовали критерий Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони. Для анализа зависимостей проводили расчет коэффициента линейной корреляции Пирсона (r) с оценкой достоверности связи. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* При изучении количественного содержания СРБ у больных ГЛПС в зависимости от формы и периода заболевания нами были получены следующие результаты (таблица 1):

Таблица 1. Содержание СРБ (мг/л) в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода заболевания ( $M \pm m$ )

	Начальный период	Олигоурический период	Полиурический период	Период реконвалесценции
Легкая форма (n=30)	22,7±1,12*	18,4±1,06*	7,27±0,47	4,48±0,56
Среднетяжелая форма (n=35)	31,38±1,68*	26,99±1,62*	10,86±0,72	6,01± 0,45
Тяжелая форма (n=31)	37,05±1,49*	35,65±1,46*	15,2±0,85*	6,83±0,74
Контрольная группа (n=25)	5,27±0,42			

\* - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой

При легкой форме ГЛПС уже в начальном (лихорадочном) периоде заболевания содержание СРБ в 4,3 раза превышало контрольное значение ( $p < 0,001$ ); в олигоурическом периоде отмечалось некоторое снижение показателя, однако, превышение в сравнении с контрольным значением составило 3,5 раза ( $p < 0,001$ ); в полиурическом периоде средний уровень СРБ в группе превышал контрольное значение в 1,4 раза, но различия статистически незначимы.

При среднетяжелой форме ГЛПС в начальном периоде содержание СРБ в сыворотке крови в 6 раз превышало аналогичный показатель в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) и в 1,4 раза – в группе больных с легкой формой заболевания ( $p < 0,01$ ); в олигоурическом периоде изучаемый показатель несколько снизился, но все еще статистически высокозначимо ( $p < 0,001$ ) превышал контрольное значение. В полиурическом периоде наблюдалось дальнейшее снижение содержания СРБ и, несмотря на статистически незначимые различия, сохранялась тенденция к повышенному уровню СРБ.

При тяжелой форме ГЛПС в начальном периоде констатирован наиболее высокий средний показатель СРБ, который превышал контрольное значение в 7,1 раза ( $p < 0,001$ ), аналогичный показатель при легкой форме заболевания – в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), при среднетяжелой форме – в 1,2 раза ( $p = 0,015$ ). Статистически значимые различия с обеими группами больных и с контролем наблюдались также в олиго- и полиурическом периодах.

При проведении корреляционного анализа изучаемого показателя с уровнем лихорадки – наиболее характерного симптома в начальном периоде заболевания – отмечалась прямая связь между данными параметрами ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ ), в то время как с уровнем СОЭ (скорость оседания эритроцитов) такой связи не выявлено. Очевидно, это связано с тем, что в начальном периоде ГЛПС наблюдается сгущение крови и СОЭ, как правило, сохраняется в пределах нормы или незначительно повышено. В этих условиях СРБ, ввиду доступности его определения, является практически единственным лабораторным критерием активности воспалительного процесса. Корреляция СРБ с уровнем тромбоцитов в группах также выявила статистически значимую обратную связь различной силы в зависимости от формы и периода заболевания. Корреляционный анализ между уровнем СРБ и сывороточным креатинином продемонстрировал статистически значимую прямую зависимость лишь в группах среднетяжелой ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ) и тяжелой ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ) форм заболевания в олигоурический период.

В периоде реконвалесценции средние показатели содержания СРБ в группах больных, перенесших ГЛПС различной степени тяжести, приближались к нормальным

значениям, и, практически, не различались ни между собой, ни с контрольной группой. Вместе с тем через месяц после выписки из стационара повышенный уровень СРБ сохранялся у 9,5 % и 16,4 % пациентов, перенесших среднетяжелую и тяжелую формы ГЛПС, соответственно. При проведении корреляционного анализа с уровнем МАУ в этом периоде мы констатировали достоверную прямую связь между изученными параметрами ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ). Очевидно, что повышенный уровень СРБ в период реконвалесценции у перенесших ГЛПС свидетельствует о сохранении воспалительных процессов. Исходя из патогенеза заболевания, предполагающего ключевую роль иммунопатологических реакций [5], можно думать об иммунном характере этих изменений. Учитывая возможность развития у перенесших ГЛПС хронической патологии почек [4], динамический контроль за содержанием СРБ в сыворотке крови позволит, по нашему мнению, своевременно прогнозировать неблагоприятный исход заболевания.

**Заключение.** Таким образом, уровень СРБ у больных ГЛПС отражает активность воспалительного процесса. Определение его у пациентов с ГЛПС в начальном периоде и анализ полученных результатов способствуют прогнозированию характера течения заболевания, а контроль показателя в динамике позволяет выделить среди реконвалесцентов ГЛПС группу повышенного риска по развитию хронической патологии почек. Немаловажным фактором является доступность метода, что дает возможность широко использовать его у больных и реконвалесцентов ГЛПС.

#### Список литературы

1. Дмитриев В. А., Ощепкова Е. В., Титов В. Н. С-реактивный белок и артериальная гипертензия: существует ли связь? // Тер. архив. – 2006. – №5. – С.86-89.
2. Еникеев Ю. В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалительных процессов и оценке рисков сосудистых патологий // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2010. – № 2. – С.56-61.
3. Онищенко Г. Г., Ткаченко Е. А. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. – Уфа, 2006. – С. 4-14.
4. Сиротин Б. З., Фазлыева Р. М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Нефрология: национальное руководство / под ред. Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 548-561.

5. Слонова Р. А., Ткаченко Е. А., Иванис В. А., Компанец Г. Г., Дзагурова Т. К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза. Диагностики, клиники и лечения). – Владивосток, 2006. – 246 с.
6. Outinen T., Makela S., Mustonen J. et al. The severity of Puumala hantavirus infection can be better evaluated using plasma interleukin-6 than C-reactive protein determinations.//VIII International Conference on HFRS, HPS & Hantaviruses. – Athens, Greece, 2010. – P.153.
7. Puljiz I., Kuzman I., Turcinov D. et al. Laboratory findings in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // Acta Med Croatica. – 2005. – Vol. 59, N 2. – P. 105-111.

Рецензенты:

Сыртланова Э. Р., д.м.н., главный врач Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения Поликлиника №33 городского округа, г. Уфа, Республика Башкортостан.

Фазлыев М. М., д.м.н., профессор, начальник госпиталя МСЧ МВД России по Республике Башкортостан, г. Уфа.