



© CC 0 А. Л. Павлов, Д. Г. Кореньков, 2020
УДК 616.613-003.7-055.2:616.61-002.3 + 616.62-002]-079.4:615.276.2
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-93-97

А. Л. Павлов^{1, 2*}, Д. Г. Кореньков²

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПИЕЛОНЕФРИТА И ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ

Поступила в редакцию 23.01.20 г.; принята к печати 18.03.20 г.

Резюме

Цель. Оптимизация топической диагностики воспалительного процесса в почке и мочевом пузыре у женщин при мочекаменной болезни.

Методы и материалы. Обследована 31 женщина в возрасте от 25 до 65 лет, которые были госпитализированы по поводу обострения хронического цистита на фоне мочекаменной болезни. Группу сравнения сформировали 15 здоровых людей без урологических заболеваний в анамнезе. В моче, отдельно взятой из мочевого пузыря и мочеточника, методом иммуноферментного анализа определяли уровень провоспалительного интерлейкина-8 (ИЛ-8).

Результаты. При изолированном обострении хронического цистита в моче, полученной из мочеточников, концентрация ИЛ-8 ($(39 \pm 7,6)$ пг/мл) не выходила за пределы нормативных показателей ((35 ± 7) пг/мл), в то время как содержание этого цитокина в мочевом пузыре превышало норму не менее чем в 3 раза ($(120 \pm 3,5)$ пг/мл). При сочетании обострений воспаления в мочевом пузыре и в почках концентрация ИЛ-8 в мочевом пузыре возрастала примерно в 10 раз относительно контрольных значений ((350 ± 27) пг/мл), а в мочеточнике с пораженной стороны — не менее чем в 8 раз ((280 ± 16) пг/мл).

Выводы. Таким образом, сравнение содержания ИЛ-8 в моче из предположительно пораженных воспалительным процессом органов (почек, мочевого пузыря) дает возможность уточнить локализацию очага воспаления в мочевыделительной системе.

Ключевые слова: цистит, пиелонефрит, моча, цитокины, интерлейкин-8, воспаление

Для цитирования: Павлов А. Л., Кореньков Д. Г. Значимость определения интерлейкина-8 для дифференциальной диагностики пиелонефрита и цистита у женщин при нефролитиазе. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(1):93–97. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-93-97.

* Автор для связи: Антон Леонидович Павлов, СПбГБУЗ «Александровская больница», 193312, Россия, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4. E-mail: antonp.1979@mail.ru.

Anton L. Pavlov^{1, 2*}, Dmitriy G. Koren'kov²

¹ Aleksandrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Metchnikov, Saint Petersburg, Russia

THE IMPORTANCE OF DETERMINING INTERLEUKIN-8 FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PYELONEPHRITIS AND CYSTITIS IN WOMEN WITH NEPHROLITHIASIS

Received 23.01.20; accepted 18.03.20

The objective was to optimize the topical diagnosis of the inflammatory process in the kidney and bladder in women with urolithiasis

Methods and materials. Examined were 31 women aged 25 to 65 y. o., hospitalized for exacerbation of chronic cystitis with urolithiasis. The comparison group consisted of 15 healthy people without a history of urological diseases. In urine taken

separately from the bladder and ureter, the level of pro-inflammatory interleukin 8 (IL 8) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. With an isolated exacerbation of chronic cystitis in the urine taken from the ureters, the concentration of IL 8 ((39 ± 7.6) pg/ml) did not go beyond the normal indicators ((35 ± 7) pg/ml), while the content of this cytokine in the bladder exceeded the norm by at least 3 times ((120 ± 3.5) pg/ml). With a combination of exacerbations of inflammation in the bladder and kidneys, the concentration of IL 8 in the bladder was about 10 times higher than the control values ((350 ± 27) pg/ml), and in the ureter from the affected side, no less than 8 times ((280 ± 16) pg/ml).

Conclusions. A comparison of the content of IL 8 in urine from organs (kidneys, bladder) that are supposedly affected by the inflammatory process makes it possible to clarify the localization of the focus of inflammation in the urinary system.

Keywords: cystitis, pyelonephritis, urine, cytokines, interleukin 8, inflammation

For citation: Pavlov A. L., Koren'kov D. G. The importance of determining interleukin-8 for the differential diagnosis of pyelonephritis and cystitis in women with nephrolithiasis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):93–97. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-93-97.

* **Corresponding author:** Anton L. Pavlov, Aleksandrovskaia Hospital, 4, Solidsrnosti pr., Saint Petersburg, 193312, Russia. E-mail: antonp.1979@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Топическая диагностика инфекционных поражений мочевыводящей системы — основа эффективной терапии изолированных и сочетанных воспалительных заболеваний почек и мочевого пузыря. В первую очередь, это относится к обострениям хронического цистита и сочетаниям цистита и хронического пиелонефрита, ассоциированного с нефролитолизом. Несмотря на то, что в настоящее время наиболее распространенным методом верификации инфекций мочевыводящей системы остается определение степени бактериурии, ее достоверный уровень до сих пор не установлен, а учет так называемой «бактериурии малой степени» часто влечет за собой диагностические ошибки [1–4]. Другие способы локализации очага воспаления в мочевыделительной системе — оценка лейкоцитурии и различных клинических феноменов (дизурии, поллакиурии, болевого и других синдромов) — считаются малоинформативными [1, 3, 5, 6]. Ряд авторов также утверждают, что и тщательный сбор анамнеза, и результаты рутинных клинико-лабораторных исследований не позволяют в повседневной клинической практике точно установить локализацию воспаления в органах мочевыделительной системы [4, 7].

Большинство специалистов к «золотому стандарту» диагностики активной фазы хронического пиелонефрита относят скинтиграфию почек с димеркаптосукциновой кислотой [8, 9]. Этот метод позволяет выделить функционирующие и нефункционирующие участки паренхимы органа, в том числе зоны нефросклероза, и провести дифференциальную диагностику, обосновав прогностические критерии нефропатий. Считается, что реноскintiграфия с димеркаптосукциновой кислотой в несколько раз информативнее, чем ультразвуковое исследование почек [3]. Однако и этот метод не позволяет определить, имеется ли у пациента хронический пиелонефрит в активной фазе, или пиелонефрит стал результатом распространения воспалительного процесса из мочевого пузыря.

Пиелонефрит протекает на фоне системных и местных изменений иммунной реактивности. При этом в моче регистрируется значительное

увеличение концентрации провоспалительных цитокинов [4, 10]. Будучи низкомолекулярными протеинами, цитокины продуцируются различными клетками, в том числе элементами крови и эндотелием сосудов. Они регулируют взаимодействие клеток, их рост и дифференцировку, активность и апоптоз. Обострение любого местного воспалительного процесса характеризуется контактом микробных антигенов с рецепторным аппаратом эндотелия, моноцитов (макрофагов), нейтрофилов и других клеток крови, а также клеток слизистых оболочек. Это активирует экспрессию и выход в кровотоки различных биологически активных молекул, в том числе цитокинов, включая провоспалительные и противовоспалительные интерлейкины. К провоспалительным цитокинам причисляют интерлейкины-1 β , -6 и -8, фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ , к противовоспалительным — интерлейкины-2, -4, -10, -13 и трансформирующий ростковый фактор- β [5–8].

Экспрессия провоспалительных агентов цитокинового каскада приводит к повышению проницаемости клеточных мембран, активации свертывающей системы крови, микротромбообразованию и нарушениям микроциркуляции. Противовоспалительные цитокины служат антагонистами провоспалительных. Представляется, что определение концентраций этих групп биологически активных веществ в моче, взятой из мочеточника в активную фазу хронического пиелонефрита, и в моче, полученной из мочевого пузыря, может стать объективным показателем не только тяжести воспалительного процесса, но и его локализации в органах мочевыделительной системы.

Однако в клинической практике для диагностики воспалительного процесса мочевых путей достаточно информативным может оказаться и сравнение концентраций какого-либо одного цитокина в моче, полученного из разных участков мочевыделительной системы при ее воспалении. Здесь наиболее репрезентативным показателем можно априори считать уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) — одного из основных интерлейкинов, стимулирующих миграцию нейтрофильных лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления

Уровень ИЛ-8 в различных отделах мочевыделительной системы при обострении хронического цистита и пиелонефрита

The level of IL-8 in various parts of the urinary system with exacerbation of chronic cystitis and pyelonephritis

Группа наблюдения	Уровень ИЛ-8 (M±m), пг/мл	
	мочеточник	мочевой пузырь
Цистит (n = 22)	(39,0±7,6)	(120,0±3,5)*
Цистит + пиелонефрит (n = 9)	(280,0±16,0)*	(350,0±27,0)*
Контроль (n = 15)	(35,0±7,0)	

* – разница статистически значима по сравнению с контролем (p<0,05).

[11]. Как показали предварительные результаты нашей работы [12, 13], уровень именно этого цитокина в моче наиболее точно коррелирует с тяжестью инфекционного поражения мочевыделительной системы.

Целью исследования послужила оптимизация топической диагностики воспалительного процесса мочевыделительной системы у женщин при нефролитиазе для дифференциации изолированного цистита и сочетания обострения цистита с активной фазой хронического пиелонефрита.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Обследована 31 женщина в возрасте от 25 до 65 лет, которые были госпитализированы по поводу обострения хронического цистита на фоне мочекаменной болезни. Группу сравнения (контроля) сформировали 15 здоровых людей 25–32 лет – 9 женщин и 6 мужчин, без урологических заболеваний в анамнезе.

У пациенток основной группы исследовали мочу из утренней порции, которую получали во время цистоскопии. Сначала отбирали 2–3 мл из мочевого пузыря, затем после его опорожнения и заполнения физиологическим раствором проводили катетеризацию каждого из мочеточников. Из них раздельно с использованием одноразовых катетеров № 4–5 длиной 50–60 см, проведенных на глубину 2–3 см от устья, стерильным шприцем забирали по 2–3 мл мочи. С учетом того, что содержание цитокинов в моче из мочеточника и в моче из мочевого пузыря в условиях физиологической нормы практически одинаковое [12], пациенты группы сравнения сдавали утреннюю порцию мочи в стандартных условиях с использованием стерильного контейнера после тщательного туалета половых органов. При необходимости биоматериал сохранялся при температуре –18 °С в течение 2–3 недель.

Содержание ИЛ-8 в моче определяли с использованием наборов коммерческих тест-систем ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург) на базе лаборатории ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России. Применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа с двойными антителами. Исследование образцов осуществляли спектрометрическим способом при длине волны 450 нм [14].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических (M) и их стандартных отклонений (m) с привлечением программы «Statistica 10» (StatSoft, США). Статистическую значимость разности полученных величин определяли с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексное обследование пациенток, поступивших в специализированный стационар с клиникой обострения хронического цистита, показало, что в 9 (29 %) случаях обострение воспаления в мочевом пузыре сочеталось с активной фазой хронического пиелонефрита (группа «цистит + пиелонефрит»).

Уровень ИЛ-8 в моче представителей группы сравнения был принят за норму. При изолированном обострении хронического цистита – 22 наблюдения (группа «цистит» – в моче из мочеточников концентрация данного цитокина не выходила за пределы референсных значений, в то же время как содержание ИЛ-8 в мочевом пузыре превышало норму не менее чем в 3 раза. При сочетании обострений воспаления в мочевом пузыре и в почках концентрация ИЛ-8 в мочевом пузыре возрастала примерно в 10 раз относительно контрольных значений, а в мочеточнике с пораженной стороны – не менее чем в 8 раз (таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что разница в уровнях цитокина в моче, полученной из мочевого пузыря при его изолированном воспалении и при сочетании с активной фазой хронического пиелонефрита, также оказалась статистически значимой. Этот феномен, очевидно, можно объяснить с позиций «суммации» ИЛ-8, поступающего из лоханки почки и мочеточника в мочевой пузырь, и ИЛ-8, вырабатывающегося собственно в мочевом пузыре. Однако объем исследованной выборки недостаточен для определения пороговых значений концентраций изученного цитокина в мочевом пузыре для диагностики изолированного цистита и сочетания цистита с пиелонефритом.

Таким образом, сравнение содержания ИЛ-8 в моче из предположительно пораженных воспалительным процессом органов (почек, мочевого пузыря) дает возможность уточнить локализацию очага воспаления в мочевыделительной системе.

ВЫВОДЫ

1. Повышение уровня ИЛ-8 в моче, полученной из мочевого пузыря при его нормальном содержании, и в моче из мочеточников свидетельствует об изолированном обострении хронического цистита.

2. Высокий уровень ИЛ-8 в моче, полученной из мочеточника/мочеточников, при высоком содержании этого цитокина в моче, полученной из мочевого пузыря, свидетельствует о сочетании активной фазы хронического пиелонефрита и обострения хронического цистита.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fihn C. D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 259–266. Doi: 10.1056/NEJMcp030027.
2. Relevance of significant bacteriuria to aetiology and diagnosis of urinary-tract infection / J. W. Tapsall, P. C. Taylor, S. M. Bell, D. D. Smith // *Lancet.* – 1975. – Vol. 2. – P. 637–639.
3. Kunin C. M., Buesching W. J. Novel screening method for urine cultures using a filter paper dilution system // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38, № 3. – P. 1187–1190.
4. Степанова Н. М. Диагностика инфекций мочевой системы: хронический цистит – реальность или миф? // *Нефрология.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 82–87. Doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-2-82-87.
5. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – С. 336.
6. Rehmani R. Accuracy of urine dipstick to predict urinary tract infections in an emergency department // *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 4–7.
7. Wilson M. L., Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infection in adult patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38, № 8. – P. 1150–1158. Doi: 10.1086/383029.

8. Atasever T., Özkaya O., Abamor E. et al. 99mTc ethylene dicycysteine scintigraphy for diagnosing cortical defects in acute pyelonephritis: a comparative study with 99mTc dimercaptosuccinic acid // *Nucl. Med. Commun.* – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 967–970. Doi: 10.1097/00006231-200409000-00016.

9. Buyudereli G., Guney I. Role of technetium-99m N,N-ethylenedicycysteine renal scintigraphy in the evaluation of differential renal function and cortical defects // *Clin. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 134–138. Doi: 10.1097/01.rlu.0000200460.41091.13.

10. Меркоданова Ю. А., Утц И. А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // *Саратовский науч.-мед. журн.* – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 901–904.

11. Меняйло М. Е., Малащенко В. В., Шмаров В. А. и др. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека // *Гены и клетки.* – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 65–69. Doi: 10.23868/201805007.

12. Провоспалительные цитокины в определении степени активности хронического пиелонефрита / Д. Г. Кореньков, В. Е. Марусанов, Т. П. Мишина, А. Л. Павлов // *Урол. вед.* – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 13–18. Doi: 10.17816/uroved5413-19.

13. Павлов А. Л., Кореньков Д. Г. Провоспалительные цитокины в диагностике пиелонефрита // *Урол. вед.* – 2019. – Т. 9 (S). – С. 70–71.

14. Шабанова Л. Ф., Сафронов Б. Н. Иммунологические исследования в клинической практике. – Л., 1986. – 32 с.

REFERENCES

1. Fihn S. D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349:259–266. Doi: 10.1056/NEJMcp030027.
2. Tapsall J. W., Taylor P. C., Bell S. M., Smith D. D. Relevance of «significant bacteriuria» to aetiology and diagnosis of urinary-tract infection. *Lancet.* 1975;2:637–639.
3. Kunin C. M., Buesching W. J. Novel screening method for urine cultures using a filter paper dilution system. *J Clin Microbiol.* 2000;38(3):1187–1190.
4. Stepanova N. M. The diagnostics of the urinary tract infections: chronic cystitis – reality or myth? *Nephrology.* (Saint Petersburg). 2007;11(2):82–87. (In Russ.). Doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-2-82-87
5. Menshikov V. V. Laboratory research methods in the clinic. Moscow, Meditsina, 1987:336. (In Russ.).
6. Rehmani R. Accuracy of urine dipstick to predict urinary tract infections in an emergency department. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004;16(1):4–7.
7. Wilson M. L., Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infection in adult patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38(8): 1150–1158. Doi: 10.1086/383029.
8. Atasever T., Özkaya O., Abamor E., Söylemezoğlu O., Buyan N., Ünlü M. 99mTc ethylene dicycysteine scintigraphy for diagnosing cortical defects in acute pyelonephritis: a comparative study with 99mTc dimercaptosuccinic acid. *Nucl Med Commun.* 2004;25(9):967–970. Doi: 10.1097/00006231-200409000-00016.
9. Buyudereli G., Guney I. Role of technetium-99m N,N-ethylenedicycysteine renal scintigraphy in the evaluation of differential renal function and cortical defects. *Clin Nucl Med.* 2006;31(3):134–138. Doi: 10.1097/01.rlu.0000200460.41091.13.
10. Merkodanova Yu. A., Utz I. A. Urinary cytokines spectrum of different etiologic and pathogenic types at children with chronic pyelonephritis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011;7(4):901–904. (In Russ.).

11. Meniailo M. E., Malashchenko V. V., Shmarov V. A., Gazatova N. D., Melashchenko O. B., Goncharov A. G., Seledtsova G. V., Seledtsov V. I. Interleukin-8 is able to promote pro-inflammatory activity of human monocytes (macrophages). *Genes & Cells*. 2018;13(1):65–69. (In Russ.). Doi: 10.23868/201805007.

12. Korenkov D. G., Marusanov V. E., Mishina T. P., Pavlov A. L. Pro-inflammatory cytokines in determining of the

active phase severity of chronic pyelonephritis. *Urologicheskie Vedomosti*. 2015;5(4):13–18. (In Russ.). Doi: 10.17816/uroved5413-19.

13. Pavlov A. L., Korenkov D. G. Pro-inflammatory cytokines in determining of the chronic pyelonephritis. *Urologicheskie Vedomosti*. 2019;9(Suppl):70–71. (In Russ.).

14. Shabanova L. F., Safronov B. N. Immunological studies in clinical practice. Leningrad, 1986:32. (In Russ.).

Информация об авторах

Павлов Антон Леонидович, врач, Городская Александровская больница; аспирант кафедры урологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9838-4174; **Кореньков Дмитрий Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6215-8098.

Information about authors

Pavlov Anton L., MD, Aleksandrovskaya Hospital, postgraduate student of the Urology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Metchnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9838-4174; **Koren'kov Dmitriy G.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Urology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Metchnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6215-8098.