

## УРОВЕНЬ ЛАКТОФЕРРИНА В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Е.Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет

При обследовании 100 пациентов с циррозом печени у 40 (40 %) выявлены микроорганизмы в моче в концентрации  $\geq 105$  КОЕ/мл. У пациентов с лейкоцитурией и/или бактериурией значительно возрастает уровень лактоферрина в моче, что является косвенным подтверждением воспалительного процесса мочевых путей и может быть обусловлено прямым бактерицидным действием лактоферрина и активацией лактоферрин-опосредованного каскада иммунных механизмов. Установлена прямая взаимосвязь между уровнем лейкоцитурии и лактоферрина мочи. По предварительным данным, лактоферрин может служить дополнительным диагностическим тестом инфекций мочевых путей.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

цирроз печени,  
инфекции мочевых путей,  
лактоферрин

### KEY WORDS

liver cirrhosis,  
urine tract infection,  
lactoferrin

*During examination of 100 patients with liver cirrhosis 40 patients (40 %) detected microorganism in urine in concentration of  $\geq 105$  CFU/ml. Patients with pyuria and/or bacteriuria have considerably increased level of lactoferrin in urine that is indirect confirmation of infective process in urine tract and can be caused by direct bactericidal action of lactoferrin and activation of lactoferrin-mediated cascade of immune mechanisms. Direct interconnection is stated between level of pyuria and lactoferrin in urine. By preliminary data lactoferrin can be used as additional diagnostic test of urine tract infection.*

Инфекции мочевой системы относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям и в европейском регионе являются причиной более 100 000 госпитализаций в год, преимущественно по поводу пиелонефрита. На их долю также приходится как минимум 40 % от всех нозокомиальных инфекций [1]. У пациентов с циррозом печени частота инфекций мочевой системы составляет 20–45 % [2–8]. Инфекции являются фактором риска развития бактериемии и в несколько раз увеличивают риск неблагоприятных исходов [6, 8].

Возможными исходами инфицирования органов мочевой системы могут быть транзитное прохождение микроорганизмов по уротракту, колонизация бактериями уроэпителия мочевой системы на различном уровне, развитие инфекционно-воспалительного процесса с характерными патоморфологическими и клиническими проявлениями инфекции мочевой системы. Многовариантность исходов инфицирования органов мочевыделительной системы определяется как качественными особенностями урофлоры (наличием детерминант уропатогенности),



так и состоянием иммунобиологической защиты макроорганизма.

Эпителий, выстилающий мочевые пути, препятствует адгезии бактерий за счет секреции лактоферрина, липокалина, антимикробных пептидов, таких как  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефенсины, кателицидин. Микробы, резистентные к этим веществам, контактируют с уроэпителием и активируют иммунный ответ через Toll-4-подобные рецепторы. При увеличении концентрации микробного агента хемокины (IL-8) и цитокины (IL-1 и TNF- $\alpha$ ) активируют большое количество нейтрофилов и макрофагов, которые проникают в почечную паренхиму [9]. При активации нейтрофилов освобождается лактоферрин.

Лактоферрин – железосвязывающий транспортный белок, который оказывает не только прямое бактерицидное действие за счет нарушения метаболизма железа бактерий, но и является одним из компонентов иммунной системы организма, принимает участие в системе неспецифического гуморального иммунитета, регулирует функции иммунокомпетентных клеток. Он регулирует синтез цитокинов моноцитами и лимфоцитами, влияет на миграцию лимфоцитов. Лактоферрин – белок острой фазы воспаления, входит в состав всех биологических жидкостей организма [10].

Повышение уровня лактоферрина крови выявлено у пациентов с острыми воспалительными заболеваниями бактериальной и грибковой природы, ревматоидным артритом. Определены антимикробные свойства лактоферрина по отношению к *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Candida*, *Toxoplasma gondii*. Снижение уровня сывороточного лактоферрина наблюдается при аутоиммунном тиреоидите, системной красной волчанке, вирусной инфекции [11].

В литературе имеются противоречивые данные об уровне лактоферрина крови при диффузных заболеваниях печени: некоторые авторы указывают на повышение уровня сывороточного лактоферрина при гепатитах и циррозах, другие, напротив, – на снижение его уровня, третьи – на отсутствие взаимосвязи [12]. Отсутствуют публикации об определении лактоферрина в моче у пациентов с циррозом печени.

По данным литературы, у 10–15 % пациентов с симптомами инфекции мочевых путей бактериурия не может быть обнаружена обычными методами [1, 13], что требует поиска дополнительных методов диагностики.

**Цель исследования** – изучить уровень лактоферрина в моче у пациентов с циррозом печени и инфекцией мочевых путей.

**Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов с циррозом печени с использованием клинических, лабораторно-инструментальных (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, эзофагогастродуоденоскопия, ультрасонография органов брюшной полости и почек) методов исследования согласно действующим нормативным доку-

ментам Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2005). У всех пациентов анализировалась моча на микрофлору и чувствительность к антибиотикам по стандартным методикам микробиологического исследования. Концентрация лактоферрина определялась при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Репрезентативность выборки обеспечена случайным отбором пациентов для исследования.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета Statistica 8.0. Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Для сравнительного и корреляционного анализа использовались непараметрические методы. Вероятность справедливости нулевой гипотезы признавалась при значении  $p > 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Общая характеристика пациентов: средний возраст ( $X \pm \sigma$ ) –  $51,1 \pm 11,9$  года; из общего числа больных мужчины – 57 (57 %), женщины – 43 (43 %). Большинство лиц (65 %) имели алкогольную этиологию заболевания в связи с профилем гастроэнтерологического стационара (больные циррозом вирусной этиологии проходили стационарное лечение в инфекционной больнице). Цирроз печени класса тяжести А диагностирован у 11 %, В – 43 %, С – 46 %.

У 40 (40 %) пациентов с циррозом печени при микробиологическом посеве мочи выявлены микроорганизмы в концентрации  $\geq 105$  КОЕ/мл. В данной группе преобладали больные класса тяжести С (55 %) – 26 (65 %) женщин против 14 (35 %) мужчин ( $\chi^2 = 7,2$ ,  $p = 0,007$ ).

Микроорганизмы могут попадать в мочевыводящие пути гематогенным или лимфогенным путем, однако, согласно многочисленным клиническим и экспериментальным данным, инфекции мочевых путей чаще всего развиваются при восходящем распространении из уретры бактерий, особенно микроорганизмов кишечной группы (*Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*) [1]. Это является логическим объяснением более высокой частоты инфекции мочевых путей у женщин по сравнению с мужчинами.

У 16 (16 %) пациентов культуральное исследование мочи показало сомнительный результат (концентрация микроорганизмов составляла  $< 10^5$  КОЕ/мл), у 44 (44 %) – отрицательный результат.

Среди пациентов с положительным микробиологическим анализом мочи инфекции мочевых путей в анамнезе отмечали 6 (15 %), болезненное мочеиспускание – 3 (7,5 %), повышение температуры тела – 25 (62,5 %). Из лабораторных критериев воспалительного процесса лейкоцитоз периферической крови выявлен у 18 (45 %), повышение СРБ – у 29 (72,5 %), лейкоцитурия – у 10 (25 %) лиц (лейкоцитурия при

разных вариантах инфекции мочевых путей встречается не всегда, а степень ее выраженности подвержена вариабельности, отражающей динамику активности ренального инфекционно-воспалительного процесса и структурно-функциональных изменений почечной паренхимы).

Бактериурию следует трактовать как признак инфицированности органов мочевой системы и только после установления ее патологического характера – как симптом инфекции мочевой системы, поскольку в ряде случаев она может носить транзиторный характер и быть проявлением экстранефроурологической патологии (бактериемия, сепсис, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике и др.), а не инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы [1].

Необходимо отметить клинико-лабораторные особенности течения инфекции мочевой системы у пациентов с циррозом печени (на основании анализа данных 10 пациентов, у которых диагностирована

патологическая лейкоцитурия в сочетании с положительным культуральным исследованием мочи): отсутствие болезненного мочеиспускания, наличие у всех обследованных повышения температуры тела, у 50 % – лейкоцитоза, у 90 % – увеличения СРБ.

Среди обследованных у 3 (3 %) с сомнительным и у 3 (3 %) с отрицательным микробиологическим анализом мочи выявлена патологическая лейкоцитурия, что не исключает наличия инфекции мочевой системы и побуждает к проведению мониторинга микробиологического уростатуса с привлечением более чувствительных методов выявления возбудителей в моче (ПЦР-диагностика, техника культивирования анаэробных микроорганизмов, среды для выделения L-трансформированных форм бактерий) и дополнительных методов диагностики.

При определении уровня лактоферрина в моче пациентов с циррозом печени установлено, что у лиц с лейкоцитурией и без и с бактериурией и без эти значения достоверно различаются (таблица).

**Сравнение групп пациентов с лейкоцитурией и без и с бактериурией и без по уровню лактоферрина в моче**

Группы пациентов	Количество, n	Концентрация лактоферрина в моче, нг/мл М (95 % ДИ)	Положительная		
			U	z	p
Без лейкоцитурии	48	48,0 (22,7–73,2)	79,5	–3,59	0,0003
С лейкоцитурией	11	1241,2 (1097–3580,2)			
Без бактериурии	30	33,0 (14,1–52,0)	203,5	–2,89	0,0037
С бактериурией	25	611,7 (347,2–1570,7)			

У пациентов с циррозом печени с лейкоцитурией и/или бактериурией (подтвержденной микробиологическим исследованием) значительно возрастает уровень лактоферрина в моче, что является косвенным подтверждением воспалительного процесса мочевых путей и может быть обусловлено прямым бактерицидным действием лактоферрина и активацией лактоферрин-опосредованного каскада иммунных механизмов. Данные сравнительного анализа подтверждают результаты корреляционного анализа – установлена прямая взаимосвязь между уровнем лейкоцитурии и лактоферрина мочи ( $R = 0,37$ ,  $p = 0,002$ ).

По данным корреляционного анализа, уровень лактоферрина мочи связан с показателями обмена железа – уровнем сывороточного железа ( $R = -0,39$ ,  $p = 0,04$ ) и ферритина ( $R = -0,34$ ,  $p = 0,05$ ), уровнем гемоглобина ( $R = -0,24$ ,  $p = 0,04$ ), что может быть обусловлено высокой аффинностью лактоферрина к железу.

По нашим данным, спектр возбудителей инфекций мочевыводящих путей у пациентов с циррозом печени представлен следующим образом: *Enterococcus faecalis* – у 15 (37,5 %), *Escherichia coli* – у 9 (22,5 %),

*Staphylococcus saprophyticus* – 5 (12,5 %), другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae* – 7,5 %, *Enterobacter cloacae* – 7,5 %, *Enterobacter agglomerans* – 2,5 %, *Proteus mirabilis* – 5 %, *Citrobacter freundii* – 5 %, *Citrobacter koseri* – 2,5 %), *Staphylococcus haemolyticus* – 5 %, *Staphylococcus aureus* – 2,5 %, *Staphylococcus epidermidis* – 2,5 %, *Streptococcus saprophyticus* – 2,5 %, *Streptococcus mitis* – 2,5 %, дрожжеподобные грибы *Candida albicans* – 7,5 %, *Geotrichum capitatum* – 2,5 %. Микст-инфекция диагностирована у 10 (25 %) лиц с циррозом печени. При микст-инфекции уровень лактоферрина мочи достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем при выявлении одного возбудителя в моче.

По литературным данным, спектр возбудителей инфекций верхних и нижних отделов мочевыводящих путей отличается: в 70–95 % случаев причинный патоген – *Escherichia coli* и в 5–10 % случаев – *Staphylococcus saprophyticus*. Более редко при этих инфекциях выделяются другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella saprophyticus* или энтерококки (в большин-

стве случаев в ассоциации с другими микроорганизмами) [3, 4, 14, 15].

Исходя из полученных результатов можно предположить, что у большинства пациентов с циррозом печени диагностирована патологическая бактериурия, так как к клинико-микробиологическим критериям патологического характера бактериурии относятся в порядке убывания диагностической значимости: наличие уропатогенных вариантов микроорганизмов, персистирующий и рецидивирующий типы течения бактериурии, высокая и средняя степень бактериальной обсемененности мочи, принадлежность уроизолятов к доминирующим (энтеробактерии, стафило- и энтерококки) и «минорным» (псевдомонады, бактерии, грибы рода *Candida* и др.) видам возбудителей инфекции мочевой системы [1].

В клинической практике при постановке диагноза инфекции мочевых путей необходимо учитывать: 1) клинические проявления и симптомы; 2) результаты стандартных лабораторных анализов; 3) доказательств наличия микроорганизмов с помощью

культурального исследования; 4) результаты дополнительных методов исследования, к которым, по предварительным данным, можно отнести уровень лактоферрина в моче.

**Заключение.** Характерными чертами инфекции мочевых путей у пациентов с циррозом печени являются малосимптомная клиническая картина, распространенность бессимптомной (в ряде случаев патологической) бактериурии, инфицирование смешанной флорой. У некоторых пациентов при проведении общепринятых лабораторных и микробиологических исследований мочи могут быть получены противоречивые или сомнительные результаты. В качестве дополнительного теста для диагностики инфекции мочевых путей может рассматриваться определение уровня лактоферрина в моче, что расширит возможности стандартных методов в проведении активного скрининга бессимптомной бактериурии и позволит своевременно назначать антибактериальную терапию в целях профилактики развития клинически выраженных инфекций мочевых путей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации Европейской урологической ассоциации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов // EAU. 2007; 221.
2. Kahlmeter G. An International survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO. SENS Project // *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51: 69–76.
3. Amato A., Precone D.F., Carannante N. et al. Prevalence and risk factors for bacteriuria in patients with cirrhosis // *Le Infezioni in Medicina.* 2005; 2: 103–108.
4. Cruz R., Tanajura D., Almeida D. et al. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study // *Braz. J. Infect. Dis.* 2006; 10: 380–383.
5. Sevastianos V.A., Dourakis S.P. Pathogenesis, diagnosis and therapy of infections complicating patients with chronic liver disease // *Ann. Gastroenterol.* 2003; 16: 300–315.
6. Arvaniti V., D'Amico G., Fede G. et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis // *Gastroenterology.* 2010; 139: 1246–1256.
7. Borzio M., Salerno F., Piantoni L. et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study // *Dig. Liver Dis.* 2001; 33: 41–48.
8. Christou L., Pappas G., Falagas M.E. Bacterial infection related morbidity and mortality in cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1510–1517.
9. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2810–2816.
10. Actor J.K., Hwang S.A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a natural immune modulator // *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15: 1956–1973.
11. Kruzel M.L., Actor J.K., Boldogh I. et al. Lactoferrin in health and disease // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* 2007; 61: 261–267.
12. Hayakawa T., Jin C.X., Ko S.B. et al. Lactoferrin in gastrointestinal disease // *Intern. Med.* 2009; 48: 1251–1254.
13. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы // *Нефрология.* 2010; 4: 63–76.
14. Хайкина Е.В., Решедько Г.К., Морозов М.В. Инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия.* 2008; 3: 235–244.
15. Almeida J., Galhenage S., Yu J. et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 1493–1502.

Поступила 31.05.2013