

УДК 616-036

В.В. Яснецов, О.И.Губина
**ОПТИМИЗАЦИЯ ИММУНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА, ОСЛОЖНЕННОГО
НЕФРОЛИТИАЗОМ**

ОАО «ВНЦ БАВ»

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России

Аннотация: в статье приведены результаты исследования по оценке типовых изменений клинко-лабораторно-иммунологического статуса больных и возможностей их направленной коррекции за счет комбинированной иммуно-метаболической терапии у лиц, страдающих обострением хронического пиелонефрита, осложненного мочекаменной болезнью в возрасте 18-60 лет, с продолжительностью заболевания не менее года, с постоянными обострениями.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, метаболические и иммуотропные препараты, модуляторы, иммунная система.

Актуальность. В последние годы наблюдается тенденция к прогрессированию заболеваемости хроническим пиелонефритом, осложненным мочекаменной болезнью. И действительно, застой мочи, травматизация слизистых оболочек конкрементами, подавление местного и системного иммунитета микробным агентом, алергизация, неконтролируемая иммуотропность традиционных лекарственных средств – антибактериальных, десенсибилизирующих, витаминных, болеутоляющих, а также – инфузионная детоксицирующая терапия в сумме не обуславливают у пациентов спонтанной коррекции иммунологических расстройств, что сохраняет материальную базу хронизации процесса, требует дополнительной реализации адресной иммуномодулирующей терапии [1,2,3,4].

К этому следует добавить, ряд побочных действий и осложнений основного терапевтического воздействия на больных с воспалительными процессами в мочевыделительной системе антибактериальных средств (антибиотиков, сульфаниламидов, нитрофуранов и др.) [5,6]. Указанные препараты: индуцируют у пациентов иммунопатологические состояния – иммунодефициты, аллергию, аутоиммунные реакции и заболевания; способствуют образованию причинной микрофлоры антибиотикорезистентности; развитию токсикозов; обуславливая лизис возбудителей – высвобождение внутриклеточных паразитов, например вирусов, обуславливающих смену этиологии и патогенеза инфекционного заболевания и др. [7,2]. Одним из возможным способом устранения перечисленных осложнений является проведение иммунокорректирующей фармакологической терапии [8]. Нельзя утверждать, что в практической

медицине для консервативного лечения гнойно-воспалительных состояний не использовали иммунокорректоры. Однако в ряде случаев эти воздействия использовались произвольно, без должного обоснования [9,10,11].

Целью проведенного исследования была оценка типовых изменений клинико-лабораторно-иммунологического статуса больных и возможностей их направленной коррекции за счет комбинированной иммуно-метаболической терапии у лиц, страдающих обострением хронического пиелонефрита, осложненного мочекаменной болезнью в возрасте 18-60 лет, с продолжительностью заболевания не менее года, с постоянными обострениями.

Материалы и методы исследования. Стандартная традиционная терапия больных включала – антибактериальные препараты, согласно чувствительности к ним микрофлоры мочи, антигистаминные, противовоспалительные, витаминные и прочие лекарственные средства, а так же физиотерапевтические воздействия.

В качестве метаболических и иммуностропных препаратов были избраны – гипоксен и гепон. Гипоксен содержит полидигидроксифенилен-тиосульфат натрия. Развивает антиоксидантные антигипоксические, ангиолитические, гемостимулирующие, антитоксические свойства, повышает резистентность организма к действию неблагоприятных факторов, стимулирует противовирусную активность моноцитов. Гепон – синтетический пептид из 14 аминокислот, индуктор образования интерферона, активатор моноцитов, антителогенеза, антиинфекционной резистентности с противовоспалительным, антивирусным, репаративным действием. Показания: иммунодефицитные состояния, оппортунистические, кишечные инфекции, вирусные, хламидиозные, микоплазменные поражения, трофические язвы.

Соответственно этому все пациенты были распределены на 3 рандомизированные, репрезентативные группы по 20-25 человек в каждой, получающие стандартное традиционное лечение и дополнительно – гипоксен, стимулятор Т-звена иммунитета имунофан, их комбинацию.

Использованные методы клинико-лабораторного обследования пациентов включали: сбор анамнеза жизни, заболевания, объективную оценку клинического состояния, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, предстательной железы, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой; стандартное биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко; бактериологическое исследование мочи заключалось в выделении и определении вида патогномичных патогенных возбудителей, их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Достоверность полученных результатов достигалась стандартизацией обследования, лечения, адекватностью панели клинко-лабораторных методов, терапевтических подходов, способов трактовки данных; использованием современных методов оценки иммунного статуса (основных клонов и субклонов лимфоцитов, классов иммунных глобулинов, поглотительной и метаболической способностью фагоцитов, концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов; доказательством достоверности динамики лабораторных данных от заданного исходного и нормативного уровней с использованием параметрических и непараметрических критериев, в качестве дополнительного критерия оценки эффективности дифференцированного лечения больных применяли корреляционный анализ с определением числа сильных, достоверных внутри-, меж- и внесистемных ассоциативных связей клинко-лабораторно-иммунологических показателей. Показания для отбора видов иммунотерапии осуществлялось на основе ключевого действия модуляторов на иммунную систему.

Полученные результаты и их обсуждение. В остром периоде заболевания, до лечения, у больных регистрировались:

- в 34-44% болевой синдром и субфебрилитет/фебрилитет;
- в 22-58 % - лейкоцито- и гематурия в сочетании с накоплением в крови мочевины, креатинина, билирубина,
- в 33-42% увеличение печеночных проб (АсАТ и АлАТ), наличие воспаления по гематологическим показателям - 36% лейкоцитоз,
- в 28 - нейтрофиллез, эозинофиллез, моноцитоз,
- в 28 - лимфопения,
- в 65% - ускоренная СОЭ. При этом в моче у больных обнаруживалась грамотрицательная флора: кишечная палочка, протей, псевдомонады.

Изменения рутинных клинко-лабораторных параметров в этот период болезни сочетались с

- достоверным снижением количества Т-зависимых показателей – Т-клеток, Т-хелперов;
- дисбалансом уровня Нкц и НКт, уменьшением количества В-лимфоцитов на фоне гипериммуноглобулинемии по классам М, G, накоплении МСМ;
- разнонаправленными изменениями фагоцитарного показателя и числа увеличением концентрации ИЛ 6, 8, фактора некроза опухолей альфа, падением числа лимфоцитов - носителей маркера апоптоза (Ma).

Таким образом до лечения больных с хроническим пиелонефритом и мочекаменной болезнью установлено – подавление Т-зависимых защитных

реакций, кислородпродуцирующей функции нейтрофилов, дисбаланс отдельных фракций натуральных киллеров, В-клеток и их продуктов - иммунных глобулинов разных классов, высокий риск индукции у больных аутоагрессивных и токсических реакций, избыточная активация поглотительной функции фагоцитов в сочетании с накоплением противовоспалительных цитокинов.

По динамике клинических показателей от исходного уровня установлено, что после реализации **базового неиммунотропного лечения** комплексного инфекционно-воспалительного заболевания у больных достоверно снизились: частота болевого синдрома, температурной реакции, наличие лейкоцитов, эритроцитов, кишечной палочки и протей в моче, лимфопения, ускоренное СОЭ.

При этом по вариациям иммунологических тестов традиционное лечение обострения хронического пиелонефрита с мочекаменной болезнью обусловило снижение количества цитотоксических НК-клеток, IgG и НСТсп с невысоким нормализующим эффектом. Дополнительное назначение пациентам метаболического препарата гипоксена обеспечило снижение содержания В-клеток, IgM, ЦИК, МСМ. Качественная оценка эффекта традиционного лечения выявила преимущественное снижение IgG, подавление НСТспонтанного и падение уровня цитотоксических натуральных киллеров. Дополнительное назначение больным метаболика и гепатопротектора гипоксена полностью модифицировало мишени действия комплексного лечения – дефицит тяжелых иммунных глобулинов класса М, Т-зависимых неауральных клеток и молекул средней массы. В итоге проведение базового лечения ОХПН с нефролитиазом способствовало: достижению умеренного клинического, выраженного - биохимического, несущественного - гематологического, среднего - бактериологического, слабых - мобильных и нормализующих иммунотропных эффектов.

Клинико-лабораторная эффективность комбинированного сочетания базового лечения заболевания с модулятором гепоном выразилась в снижении от исходного уровня частоты встречаемости основных клинических симптомов (болевого, лихорадочного), лейко- и гематурии, изменений биохимических показателей крови (мочевины, креатинина, билирубина, АсАТ, АлАТ). Действие моно иммуно фармако терапии на гематологические маркеры воспаления оказалось менее выраженным (уменьшение лимфопении, ускоренного СОЭ), а бактериологический эффект воздействия (высеванию кишечных палочек, наличие условнопатогенного протей в моче) был предельным.

Иммунотропное действие данной комбинации лекарственных препаратов обусловило преимущественные изменения фагоцитарных и цитокиновых параметров иммунологического статуса

(циркулирующих иммунных комплексов, фактора некроза опухолей альфа, фагоцитарного числа, активированного НСТ теста, интерлейкина 4. Основными мишенями комбинированной иммунофармакотерапии оказались: оперативная и резервная метаболическая активность нейтрофилов периферической и количества индукторов аутоиммунных реакций - циркулирующих иммунных комплексов.

Таким образом за счет дополнительного назначения больнымс ОХПН, осложненным нефролитиазом модулятора гепона достигались: предельно высокие - клинический, биохимический, бактериологический; недостаточно полный - гематологический; низко и средне выраженный - мобильный и нормализующий иммунотропные эффекты.

Клинико-лабораторная эффективность сочетания базового лечения обострения хронического пиелонефрита с гипоксеном и гепоном. Установлено, что под влиянием комплексного лечения больных с данной сочетанной патологией было достигнуто снижение от исходных значений частоты: болевого синдрома, субфебрилитета/фебрилитета, лейкоцито- и гематурии, накопления в крови мочевины, креатинина, билирубина, завышенных печеночных проб - АсАТ, АлАТ, лейкоцитоза, ускоренного СОЭ, высеивания из мочи кишечной палочки и вульгарного протей.

Кроме указанного у пациентов из данной группы зарегистрирована достоверная стимуляция содержания – Т-клеток, Т-хелперов, Т цитотоксических супрессоров, Ма-клеток с маркером апоптоза, В-лимфоцитов, величины спонтанного и активированного тестов с нитросиним тетразолием, противовоспалительного интерлейкина 4, молекул средней массы. Основными мишенями в иммунной системе комплекса иммуно-метаболических препаратов оказались - Т-В-клетки и цитокин – ИЛ 4.

В итоге двух компонентная иммунотерапия больных с обострением хронического пиелонефрита, осложненным мочекаменной болезнью обусловила: высокий мобильный и нормализующий эффекты по клиническим, биохимическим и бактериологическим показателям, с определенным сохранением изменений рутинных гематологических маркеров воспалительного процесса в организме, в сочетании с существенной коррекцией иммунологических расстройств.

Сравнительная эффективность дифференцированного лечения реализовалась по следующими сгруппированным критериям: клиническому, биохимическому, гематологическому, бактериологическому и иммунологическому (по динамике соответствующих показателей). В каждом случае отдельно анализировалось мобильное и нормализующее действие лечения. Дополнительно учитывалась сумма коррелятивных связей ключевых

мишеней вариантов лечения. В результате определена снижающаяся клинико-лабораторная эффективность дифференцированного лечения обострения хронического пиелонефрита с мочекаменной болезнью: комбинация базового лечения с гипоксеном и гепоном; тоже + гипоксен; тоже + гепон; одно базовое лечение (традиционная неиммунотропная терапия).

Для интегральной оценки общей эффективности дифференцированного лечения у больных с помощью корреляционного анализа определяли количество достоверных, с коэффициентом более 0,6, связей слагаемых клинико-лабораторно-иммунологического статусов. Интерпретация полученных данных была основана на оценке числа внутрисистемных (между иммунологическими), межсистемных (между иммунологическими и гематологическими) и внесистемных (между иммунологическими и клиническими) показателями. Традиционная трактовка образования ассоциаций клинико-лабораторных параметров основана на том, что при обострении патологических процессов число сильных связей снижается, при излечении или достижении клинической ремиссии – возрастает.

Таким образом корреляционный анализ может быть методом косвенной оценки эффективности лечения в целом. Установлено, что включение в традиционное лечения гнойной инфекции мочевыделительной инфекции увеличивает количество корреляционных зависимостей. При этом наибольшая действенность консервативного пособия по этому критерию была достигнута при сочетании метаболика и антиоксиданта гипоксена с иммуномодулятором гепоном, далее одного гепона, одного гипоксена, одного набора традиционных лекарственных средств.

Показано, что традиционная антибактериальная и противовоспалительная терапия гнойно-воспалительного заболевания почек в целом обусловила определенную коррекцию клинических, бактериологических, рутинных лабораторных, что сочеталось в основном с супрессирующим действием на иммунологические показатели, что явилось основанием для дополнительного назначения больным метаболика – гипоксена, модулятора - гепона, их комбинации. Эта дополнительная дифференцированная иммунотерапия в разной степени способствовала повышению клинического, биохимического, гематологического, бактериологического и иммуотропного эффектов комплексного лечения.

Выводы.

1. На основе анализа ключевых мишеней действия отдельных вариантов иммунофармакотерапии были определены конкретные лабораторные показатели для выборов тех или иных видов лечения больных.

2. При исходно избыточном уровне тяжелых иммунных глобулинов класса М, накоплении сигнальных тестов аутоагрессивных реакций и токсикоза – циркулирующих иммунных комплексов и молекул средней массы допустимо проведение одной традиционной неиммунотропной терапии.
3. При торможении у пациентов с ОХПН с МКБ оперативной и резервной способности образования кислородных радикалов в нейтрофилах периферической крови с накоплением в сыворотке крови ЦИК, рекомендовано на фоне базового лечения гнойно-воспалительного заболевания почек дополнительное введение метаболита гипоксена.
4. Снижение количества Т-хелперов, Т-лимфоцитов с регулирующими свойствами в сочетании с увеличением концентрации иммуноактивных молекул средней массы успешно корректируются дополнительным назначением больным с данным заболеванием модулятора гепона.
5. Дефицит основных популяций лимфоцитов (Т-В-клеток) с подавлением образования противовоспалительного цитокина интерлейкина 4 является основанием для введения больным на фоне базового лечения патологии иммуно-метаболической терапии – комбинации гипоксена с гепоном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И. Профилактическая иммунология. – Москва-Тверь: Изд. Триада-Х, 2004.– 448 с.
2. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, 3-е изд., испр. и доп. 2013. - 1008 с.
3. Клиническая иммунология / Под редакцией Е.И.Соколова. М., 2007, 211 с.
4. Особенности иммунофункционального реагирования организма на территориях техногенного риска// Попов В.И., Бережнова Т.А., Мирзонов В.А.Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2011. № 3. – С. 63-65.
5. Нараева Н.Ю. Клинико-лабораторное обоснование применения ридостина и ликопеида в комплексном лечении обострения хронического пиелонефрита: Автореф. дис. ...канд.мед.наук, 2008. С. 21.
6. Оптимизация иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекций. Земсков А.М., Земсков В.М., Попов В.И., Земскова В.А., Мелихова

- Е.П. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 3. С. 14-20.
7. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуноterapia. Руководство для врачей. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 669 с.
 8. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Медицинская литература, 2009, 449 с.
 9. Воробьев А.А. и соавт. Микробиология: учебник, 2008. – 627 с.
 10. Иммунодепрессия – парадоксальный вариант естественного развития иммунного ответа на инфекционные антигены?/ Ушаков И.Б., Парфенов А.Н., Попов В.И./Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. Т. 12. № 1. – С. 230-232.
 11. Иммунология: учебное пособие для врачей / А.М. Земсков, В.А. Земскова, В.И. Попов, А.В. Караулов, А.И. Конопля. Учебное пособие для врачей. – Воронеж: Научная книга, 2013. – 594 с.

V.V. Yasnetsov, O.I. Gubina

**OPTIMIZATION OF IMMUNO-METABOLIC THERAPY OF
CHRONIC PYELONEPHRITIS, COMPLICATIONS OF
NEPHROLITHIASIS**

*All-Russian Scientific Center for Safety of biologically active substances,
Moscow*

Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko

The article presents the results of studies to assess the types of changes of clinical and laboratory immunologicheskogo status of patients and their possible correction directed by the combined immuno-metabolic therapy in patients suffering from acute exacerbation of chronic pyelonephritis, complicated urinary stone disease at the age of 18-60 years, with a duration of the disease at least one year, with constant relapses.

Keywords: chronic pyelonephritis, metabolic and immune preparations, modulators of the immune system.

REFERENCES

1. Mikhaylenko A.A., Bazanov G.A., Pokrovkiy V.I. Profilakticheskaya immunologiya. – Moskva-Tver': Izd. Triada-Kh, 2004.– p.448 .
2. Infektsionnye bolezni i epidemiologiya: uchebник / V.I. Pokrovskiy, S.G. Pak, N.I. Briko, 3-e izd., ispr. i dop. 2013. – p.1008.
3. Klinicheskaya immunologiya / Pod redaktsiey E.I.Sokolova. M.:, 2007, p.211.

4. Osobennosti immunofunktsional'nogo reagirovaniya organizma na territoriyakh tekhnogenogo riska// Popov V.I., Berezhnova T.A., Mirzonov V.A. Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychnykh situatsiyakh. – 2011. No. 3. – pp. 63-65.
5. Naraeva N.Yu. Kliniko-laboratornoe obosnovanie primeneniya ridostina i likopeida v kompleksnom lechenii obostreniya khronicheskogo pielonefrita: Avtoref. dis. ...kand.med.nauk, 2008. p. 21.
6. Optimizatsiya immunoprofilaktiki i immunoterapii infektsiy. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Popov V.I., Zemskova V.A., Melikhova E.P. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2016. No. 3. pp. 14-20.
7. Khaitov R.M., Ataulakhanov R.I. Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey. / M.: GEOTAR-Media, 2012, p.669 .
8. Novikov D.K., Novikov P.D. Klinicheskaya immunopatologiya. Meditsinskaya literatura, 2009, p.449.
9. Vorob'ev A.A. i soavt. Mikrobiologiya: uchebnik, 2008. – p. 627 .
10. Immunodepressiya – paradoksal'nyy variant estestvennogo razvitiya immunnogo otveta na infektsionnye antigeny?/ Ushakov I.B., Parfenov A.N., Popov V.I./Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. – 2013. Vol. 12. No. 1. – pp. 230-232.
11. Immunologiya: uchebnoe posobie dlya vrachey / A.M. Zemskov, V.A. Zemskova, V.I. Popov, A.V. Karaulov, A.I. Konoplya. Uchebnoe posobie dlya vrachey. – Voronezh: Nauchnaya kniga, 2013. – p.594 .