



УДК 616-097.616.61-002

## НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРВИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ СУПЕРЛИМФ

**Е.В. МИТЯЕВА  
И.А. СНИМЩИКОВА**

Орловский  
государственный  
университет

e-mail: Helendoc2006@yandex.ru

В статье изложены данные об иммунных нарушениях, возникающих при хроническом первичном пиелонефрите. Мочевыделительная система человека защищена от инфицирования многими факторами, в т.ч. врожденного иммунитета – антимикробными пептидами. При неэффективности этих механизмов и усилении деятельности нейтрофилов, а также повышенной секреции ряда цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, TNF $\alpha$ ) возникают воспалительные процессы инфекционного генеза, в частности, пиелонефрит.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, цитокины, суперлимф.

**Введение.** Хронический пиелонефрит – вялотекущее, периодически обостряющееся бактериальное воспаление интерстиция почки, приводящее к необратимым изменениям в чашечно-лоханочной системе с последующим склерозированием паренхимы и сморщиванием почки [1]. Данная патология занимает второе место в структуре причин хронической почечной недостаточности у больных, получающих заместительную терапию программным гемодиализом, перитонеальным диализом или с функционирующим почечным трансплантатом, уступая лишь хроническому гломерулонефриту [2]. При этом подавляющее большинство пациентов – лица молодого и трудоспособного возраста.

В формировании хронического первичного пиелонефрита важную роль играют инфекционный агент, его вирулентность, а также характер иммунного ответа макроорганизма на патоген. В норме возможно пребывание микрофлоры лишь в дистальном отделе уретры. Занос инфекционного агента возможен восходящим, гематогенным или лимфогенным путями. Наиболее распространенными возбудителями пиелонефрита являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (при этом на долю *Escherichiacoli* приходится до 80%), реже *Proteusspp.*, *Klebsiellaspp.*, *Enterobacterspp.*, *Pseudomonasspp.*, *Staphylococcussaprothiticus*, *Staphylococcusepidermidis*, *Enterococcusfaecalis*, а также грибковая микрофлора, вирусы, L-формы бактерий, микробные ассоциации (чаще сочетаются *E. coli* и *E. faecalis*) [3]. Но одного инфицирования мочевыделительного тракта для формирования хронического первичного пиелонефрита недостаточно. Для реализации воспалительного процесса необходимо одномоментное сочетание целого ряда условий: проявление вирулентных свойств инфекционного агента, неадекватность иммунного ответа макроорганизма на данный патоген, нарушение уродинамики и/или почечной гемодинамики, как правило, инициируемых самим инфектом.

В настоящее время роль нарушений иммунной системы в патогенезе хронического первичного пиелонефрита не вызывает сомнений. У пациентов с данным видом патологии в фазе активного воспаления отмечается снижение всех показателей фагоцитоза, в т.ч. кислородзависимых эффекторных механизмов в результате истощения бактерицидных систем фагоцитарных клеток. Кроме того, у большинства больных с хроническим первичным пиелонефритом выявляется недостаточность компонентов системы комплемента C1–C3, C5–C9, пропердина. Характерными изменениями со стороны Т-звена иммунитета при хроническом первичном пиелонефрите выступают снижение общего количества CD3+ клеток, увеличение CD8+ клеток и относительное уменьшение CD4+ клеток, наиболее выраженные в фазе обострения заболевания [4, 5].

Одним из факторов формирования патологии является дисбаланс в составе цитокинов, а именно: выраженная хемотаксическая активность ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , высокие концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, а также ИЛ-6 и ИЛ-8 в моче. Кроме того, в ряде исследований доказано, что при высоких уровнях ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови и моче больных пиелонефритом, характерных для острой фазы воспаления, функция почек значительно ухудшается [6].

Изменения в В-звене иммунитета характеризуются, как правило, повышением концентраций сывороточных иммуноглобулинов классов G и M, преимущественно в фазе обострения, а также гиперсекрецией иммуноглобулина A [7].

Но, несмотря на имеющиеся сведения о патогенезе пиелонефрита, в т.ч. его иммунном компоненте, обширный арсенал диагностических методов и большой выбор антибактериальных препаратов, снижения заболеваемости не отмечается.

**Цель исследования:** клиническое исследование, направленное на выявление изменений в иммунитете у пациентов с хроническим пиелонефритом и изучение возможности коррекции этих нарушений путем применения отечественного препарата суперлимф.

**Материалы и методы исследования.** На базе БУЗ «Орловская областная клиническая больница» было обследовано 90 пациентов, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении. Из них женщин – 81 (90%), мужчин – 9 (10%). Возраст пациентов варьировался от 16 до 75 лет (средний возраст  $34,9 \pm 2,9$  года). При этом пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (40 человек) получала традиционное лечение антибактериальными препаратами цефалоспоринового ряда (2-е поколение) и фторхинолонами, больным 2-й группы (50 человек) на фоне стандартной антибактериальной терапии проводилась иммунорекоррекция препаратом суперлимф (комплекс гетерологичных цитокинов и антимикробных пептидов; «Иммунохелп», Россия) ежедневно по 1 суппозиторию в течение 5 дней. Забор крови и мочи производился до начала лечения, на 5-е сутки и на 10-е сутки. Определение концентрации ИЛ-8 и дефензинов HNP 1-3 осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия) и Hbt (Нидерланды).

**Результаты исследования и их обсуждение.** У всех пациентов до начала лечения был выявлен повышенный уровень ИЛ-8 в сыворотке крови и моче. Содержание ИЛ-8 в крови в первые сутки лечения в 1-й группе составило  $0,769 \pm 0,321$  нг/мл, во 2-й –  $0,529 \pm 0,208$  нг/мл, при норме  $0 - 0,03$  нг/мл. Через 5 дней лечения тенденция к снижению концентрации цитокина отмечалась в обеих группах (1-я группа –  $0,323 \pm 0,167$  нг/мл; 2-я группа –  $0,355 \pm 0,256$  нг/мл). Через 10 дней лечения во 2-й группе у 80% пациентов отмечалась нормализация данного показателя (1-я группа –  $0,056 \pm 0,027$  нг/мл, 2-я группа –  $0,027 \pm 0,005$  нг/мл). У пациентов, получавших стандартную терапию, к 10-му дню лечения наблюдалась клиническая и лабораторная ремиссия, но концентрация ИЛ-8 превышала нормальные значения (рис. 1).

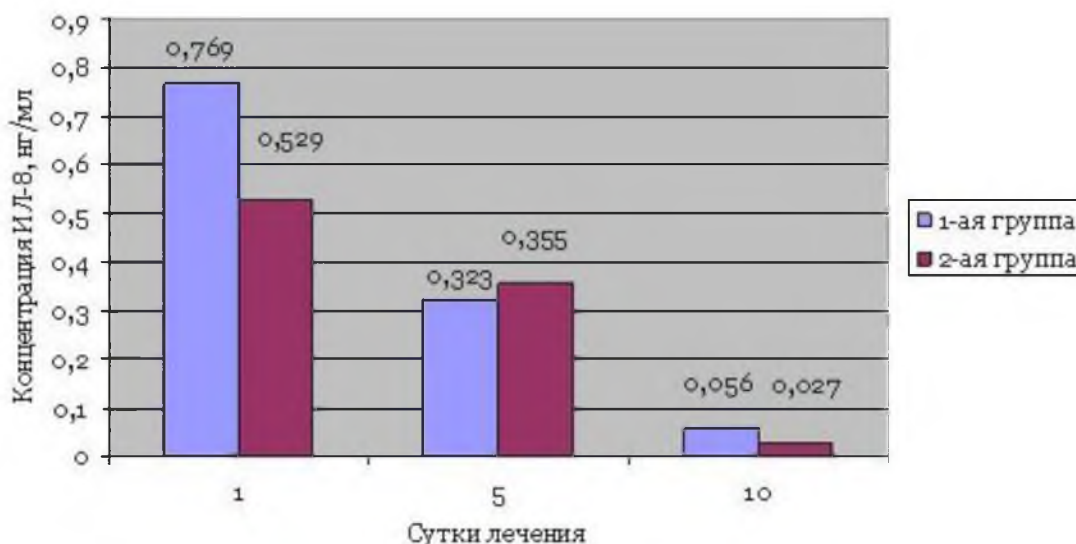


Рис. 1. Содержание ИЛ-8 (нг/мл) в крови пациентов с обострением хронического первичного пиелонефрита на 1, 5, 10-е сутки консервативной терапии

При исследовании уровня данного цитокина в моче было установлено, что его количество у здоровых лиц колеблется от недетектируемых значений до  $0,015$  нг/мл.

Динамика количества ИЛ-8 в моче пациентов обеих групп представлена на рис. 2. Так, в первые сутки у больных 1-й группы концентрация ИЛ-8 составила  $0,0426 \pm 0,0038$  нг/мл, 2-й группы –  $0,0406 \pm 0,0034$  нг/мл, на пятые сутки –  $0,0324 \pm 0,0031$  нг/мл и  $0,0146 \pm 0,0011$  нг/мл соответственно, на 10-е сутки –  $0,0149 \pm 0,0026$  нг/мл и  $0,0104 \pm 0,0009$  нг/мл соответственно.

Кроме ИЛ-8, в сыворотке крови у больных исследуемых групп определялось содержание дефензинов HNP 1-3. Данные белки проявляют хемотаксическую, иммуномодулирующую и цитотоксическую активность и вовлечены в защиту организма и воспалительные процессы [8]. Известно, что дефензины нейтрофилов HNP 1-3 являются антимикробными пептидами (АМП), которые вырабатываются, в том числе, в дистальных собирательных трубочках и петле Генле почек и играют важную роль в защите почек от воздействия большинства бактерий. В норме в плазме и сыворотке крови присутствуют низкие концентрации HNP 1-3 (от 0 до 100 нг/мл).

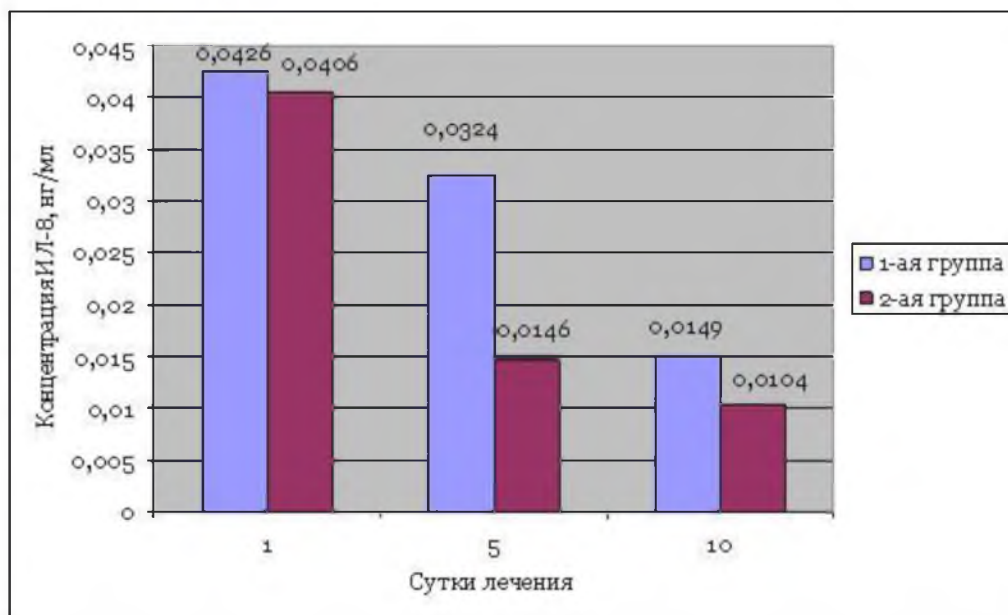


Рис. 2. Содержание ИЛ-8 (нг/мл) в моче пациентов с обострением хронического первичного пиелонефрита на 1, 5, 10-е сутки консервативной терапии

Анализ полученных данных (рис. 3) показал, что у всех обследуемых пациентов перед лечением уровень данных АМП был повышен ( $508 \pm 138,43$  нг/мл в 1-й группе,  $394,88 \pm 148,37$  нг/мл во 2-й группе), снижение показателя в обеих группах отмечалось к пятым суткам лечения ( $226,8 \pm 59,17$  нг/мл в 1-й группе,  $151,5 \pm 43,66$  нг/мл во 2-й группе), а к 10-м – наблюдалась нормализация только у пациентов, получавших препарат суперлимф ( $106,5 \pm 13,53$  нг/мл в 1-й группе,  $88,75 \pm 8,51$  нг/мл во 2-й группе).

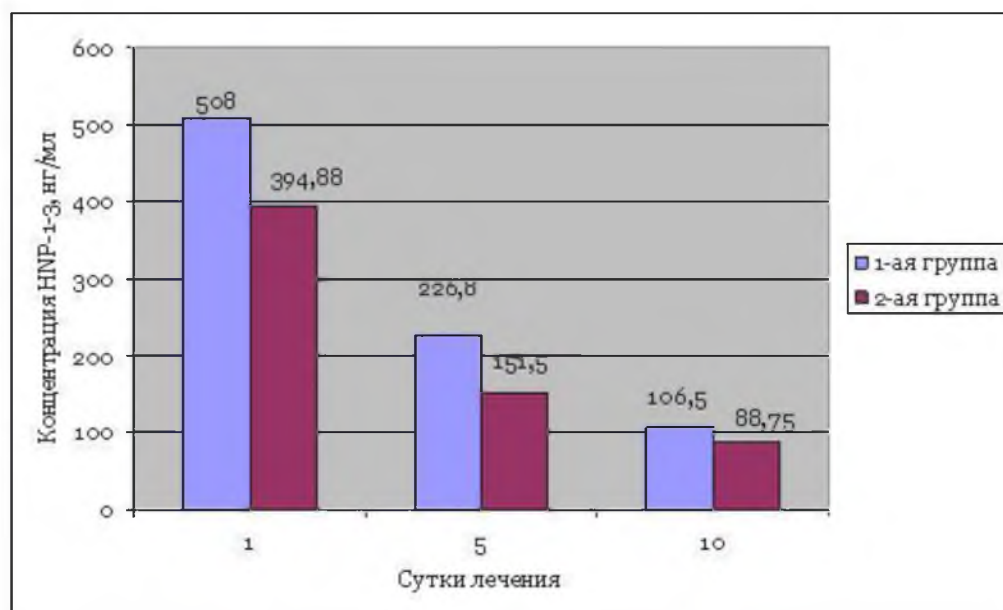


Рис. 3. Содержание HNP 1-3 в крови пациентов с обострением хронического первичного пиелонефрита на 1, 5, 10-е сутки консервативной терапии

**Выводы.** Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать заключение о необходимости мониторинга иммунологических показателей у больных с хроническим пиелонефритом и перспективности применения в программах лечения этих пациентов иммунокоррекции препаратом суперлимф.

*Работа выполнялась при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» по заявке № 551П/41 «Иммунологический мониторинг адаптации человека и его жизнеобеспечения в условиях действия неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов» (2009-2013 гг.).*



### Литература

1. Нефрология : национальное руководство / под ред. Н. А. Мухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 150-264.
3. Мухин, Н.А. Рациональная фармакотерапия в нефрологии : рук-во для практикующих врачей / Н. А. Мухин, Л. В. Козловская, Е. М. Шилов, Н. Б. Гордовская и др.; под общ. ред. Н. А. Мухина, Л. В. Козловской, Е. М. Шилова. – М. : Литера, 2006. – 896 с. (Рациональная фармакотерапия: Серия «Рук-во для практикующих врачей». Т. 13).
4. Мазо, Е. Б. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и их клинικο-диагностическая значимость / Е.Б. Мазо, Л.И. Винницкий, В.А. Литвинов // Тер. архив. 2007. – № 1. – С. 85-89.
5. Литвинов, В. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммунодиагностики / В. Литвинов, Н. Черепахина, А. Санаев и др. // Врач. – 2008. – № 1. – С. 12-17.
6. Horcajada, J. P. Evaluation of inflammatory and renal-injury markers in women treated with antibiotics for acute pyelonephritis caused by E. coli. / J.P. Horcajada, M. Velasco, X. Filella et. al. //Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2004. – № 11 (1). – P. 142-146.
7. Svanborg, C. The «innate» host response protects and damages the infected urinary tract / C. Svanborg et al. // Ann. Med. – 2001. – № 33(9). – P. 563-570.
8. Снимщикова, И. А. Участие эндогенных антимикробных пептидов в регуляции инфекционно-воспалительных процессов / И.А. Снимщикова, И.А. Шманева, М.А. Халилоа и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2008. – № 4(63). – С. 50.

## THE ROLE OF IMMUNE MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF CHRONIC PRIMARY PYELONEPHRITIS AND THEIR CLINICODIAGNOSTIC IMPORTANCE

**M. E. MITYAEVA**  
**I. A. SNIMSHCHIKOVA**

*Orel State University*

*e-mail: Helendoc2006@yandex.ru*

The article contains data about the immune infringements arising at a chronic primary pyelonephritis. The human urinary system is protected from an infection by many factors, including congenital immunity – antimicrobial peptides. The inflammatory processes of infectious genesis was followed by an inefficiency of these mechanisms and strengthening of activity of neutrophils, and also the raised secretion of cytokines (IL-8, IL-6, TNF  $\alpha$ ) number, there are inflammatory processes of infectious genesis. One of the most frequent among such pathologies is the pyelonephritis.

Keywords: chronic primary pyelonephritis, interleukins, super-lymph.