

УДК 616.61-002.3-053.5-085:615.37

Я.Ю. Иллек, А.В. Галанина, Ю.В. Попыванова, О.Г. Сизова
**ИММУНОМОДУЛЯТОР ИМУНОФАН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

Y.Y. Illek, A.V. Galanina, Y.V. Popyvanova, O.G. Sizova
**IMMUNOMODULATOR IMUNOFAN IN COMPLEX TREATMENT OF
CHILDREN WITH CHRONICAL PYELONEPHRITIS**

Кафедра педиатрии Кировской государственной медицинской академии

Включение имунофана в комплексное лечение детей с хроническим пиелонефритом приводит к нормализации показателей системного иммунитета и значительно увеличивает продолжительность клинико-лабораторной ремиссии.

Ключевые слова: дети, хронический пиелонефрит, имунофан, иммунологическая реактивность, ремиссия.

Imunofan inclusion in the complex treatment of children with chronical pyelonephritis normalizes immune system and increases the duration of the clinical and laboratory remission.

Key words: children, chronical pyelonephritis, imunofan, immunological reactivity, remission.

В развитии пиелонефрита важное значение придаётся вирулентной и массивной инфекции, способной преодолеть порог сопротивляемости организма, и нарушению микроциркуляции в почках. У детей, больных пиелонефритом, отмечаются иммунные нарушения и иммунопатологические реакции [3], оказывающие большое влияние на течение и прогноз заболевания, что необходимо учитывать при разработке плана комплексного лечения пациентов. В литературе представлены данные [1, 2, 3, 4, 6], указывающие на эффективность комплексного лечения с включением иммуностимулирующих и иммуномодулирующих препаратов у взрослых лиц и детей с обструктивным и необструктивным пиелонефритом. Однако остаётся неисследованным влияние иммуномодулятора нового поколения имунофана, обладающего противовоспалительным, иммунокорригирующим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действиями [5], на состояние иммунологической реактивности и течение процесса у детей с необструктивным хроническим пиелонефритом. В этой связи мы поставили перед собой цель сравнить эффективность комплексной общепринятой терапии и комплексного лечения в сочетании с имунофаном у детей, страдающих необструктивным хроническим пиелонефритом.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением в городской и областной детских клинических больницах г. Кирова в период с 2005 по 2010 г. находились 73 девочки в

возрасте 8-12 лет с рецидивирующим течением необструктивного хронического пиелонефрита (ХП).

У больных хроническим пиелонефритом изучали данные анамнеза и общеклинические показатели, проводили клинико-лабораторные, рентгенологические и ультразвуковые исследования. Вместе с тем у пациентов в первые 1-2 дня пребывания в стационаре (активная стадия заболевания), за 1-2 дня перед выпиской (стадия частичной клинико-лабораторной ремиссии) и через 1 месяц после выписки из стационара (стадия полной клинико-лабораторной ремиссии) исследовали содержание Т- и В-лимфоцитов (Т-л и В-л) в крови (унифицированный метод), CD4- и CD8-лимфоцитов (CD4-л и CD8-л) в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител ЛТ4 и ЛТ8), уровни иммуноглобулинов (Ig) G, A, M в сыворотке крови (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками) и концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации в растворе полиэтиленгликоля), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов (с использованием в качестве фагоцитируемого объекта частиц латекса), уровни интерферона-альфа (ИФН- α), интерлейкина-1бета (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) в сыворотке крови (метод иммуноферментного анализа). Результаты исследования показателей иммунитета у больных хроническим пиелонефритом сравнивали с данными, полученными у 183 практически здоровых детей аналогичного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области. Катамнестическое наблюдение больных хроническим пиелонефритом осуществлялось в течение года.

Наблюдаемые больные хроническим пиелонефритом были подразделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. Первой группе больных ХП (43 пациента) назначали комплексное общепринятое лечение: диета с небольшим ограничением белка и поваренной соли в течение 5-7 дней, исключение из рациона острых, солёных и аллергизирующих блюд, питьё минеральной воды «Ниже-Ивкинская» в течение 2 недель, дезинтоксикационная терапия в течение 3-5 дней, антибактериальная терапия (амоксиклав или цефалексин в течение 12-14 дней), препараты, ликвидирующие вторичную митохондриальную недостаточность (кудесан, рибофлавин, L-карнитин или димесфон) и растительные адаптогены (настойка элеутерококка или жень-шеня) в течение 1 месяца; после выписки пациентам продолжалось лечение, начатое в стационаре, и проводилась противорецидивная терапия (фурагин в чередовании с нитроксилином (по 2 недели) в течение 6 месяцев, препараты интерферона, поливитамины). Второй группе больных ХП (30 пациентов), наряду с указанным выше комплексным лечением, проводили курсы инъекций имунофана. Первый курс иммуномодулирующей терапии (подкожные инъекции 0,005% раствора имунофана в дозе 0,1 мл на 1 год жизни

(не более 1,0 мл), один раз в день, через два дня на третий, всего 5 инъекций) начинали со второго дня пребывания больных в стационаре, второй курс иммуномодулирующей терапии имунофаном проводили через три месяца после выписки пациентов из стационара.

Результаты и их обсуждение

Наблюдаемые дети состояли на учёте по поводу хронического пиелонефрита у участкового педиатра и нефролога, они неоднократно получали курсы лечения в стационаре и противорецидивную терапию. Общая длительность болезни у пациентов колебалась от 3 до 6 лет, составляя в среднем $4,3 \pm 0,1$ лет. Почти у четверти наблюдаемых детей с хроническим пиелонефритом (24%) была выявлена наследственная отягощённость по заболеваниям мочевой системы (пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь у близких родственников). У большинства пациентов (69%) была установлена связь возникновения пиелонефрита с острой респираторной инфекцией, у 12% пациентов – с циститом, у 10% пациентов – с вульвовагинитом. Рецидивы заболевания возникали у них 3-4 раза в год (в среднем $3,6 \pm 0,1$ рецидива в течение года) и были связаны, как правило, с острой респираторной инфекцией.

При поступлении в стационар у пациентов отмечались клинические проявления и сдвиги лабораторных показателей, свойственные II-III степени активности пиелонефрита. При проведении ультразвукового исследования и экскреторной урографии у пациентов были выявлены изменения, характерные для хронического пиелонефритического процесса, а при исследовании биохимических показателей были получены результаты, свидетельствующие о сохранной функции почек. При посевах мочи у большинства больных хроническим пиелонефритом выделялась кишечная палочки, у остальных больных – энтерококк, стафилококк, микробная ассоциация кишечной палочки и стафилококка (рисунок 1).

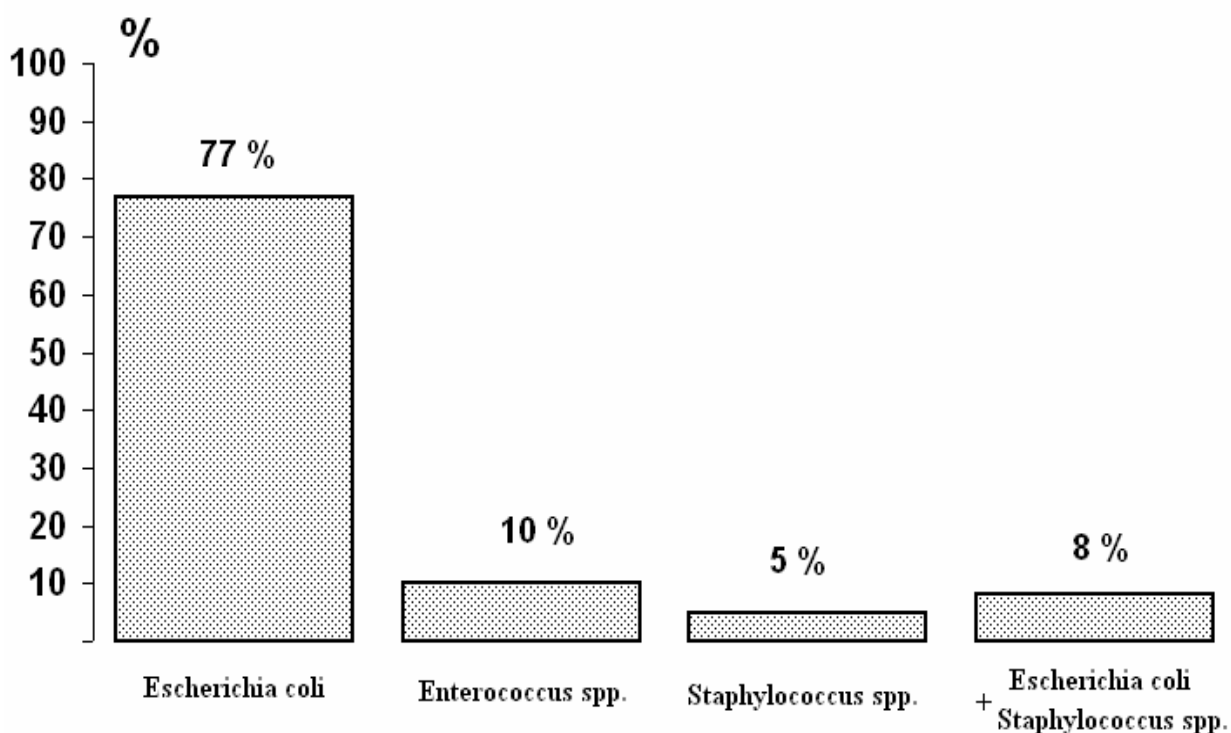


Рисунок 1. Результаты посевов мочи у больных ХП

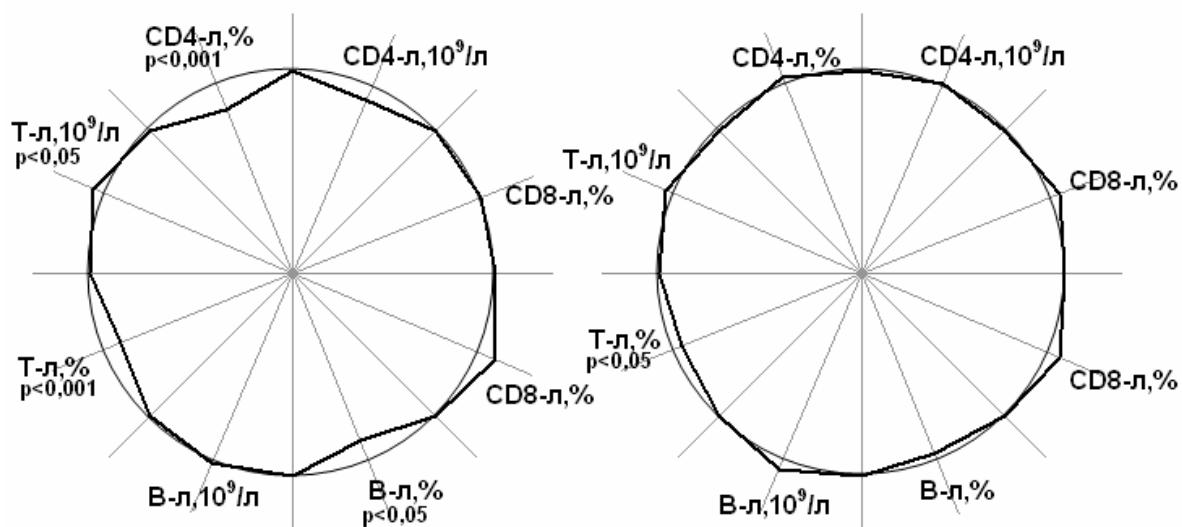
Проведенные исследования позволили установить, что у общей группы детей с хроническим пиелонефритом в активной стадии заболевания регистрировались выраженные изменения параметров иммунологической реактивности. Сдвиги показателей клеточного звена иммунитета у пациентов проявлялись в уменьшении относительного количества Т-л при увеличении абсолютного количества этих клеток, уменьшении относительного количества CD4-л в крови, а сдвиги показателей гуморального звена иммунитета – в уменьшении относительного и абсолютного количества В-л в крови, снижении уровня IgG и повышении уровня IgM, повышении концентрации ЦИК в сыворотке крови. Вместе с тем у детей с хроническим пиелонефритом в активной стадии заболевания отмечались признаки снижения неспецифической антибактериальной резистентности (значительное снижение показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста) и противовирусной резистентности (значительное снижение уровня ИФН-α в сыворотке крови) на фоне резко выраженного повышения уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ФНО-α) в сыворотке крови.

Исследования показали, что у первой и второй групп больных хроническим пиелонефритом в стадиях частичной и полной клинико-лабораторной ремиссии констатировались неоднозначные сдвиги параметров системного иммунитета. Кроме того у первой и второй групп больных хроническим пиелонефритом наблюдалась неодинаковая продолжительность полной клинико-лабораторной ремиссии.

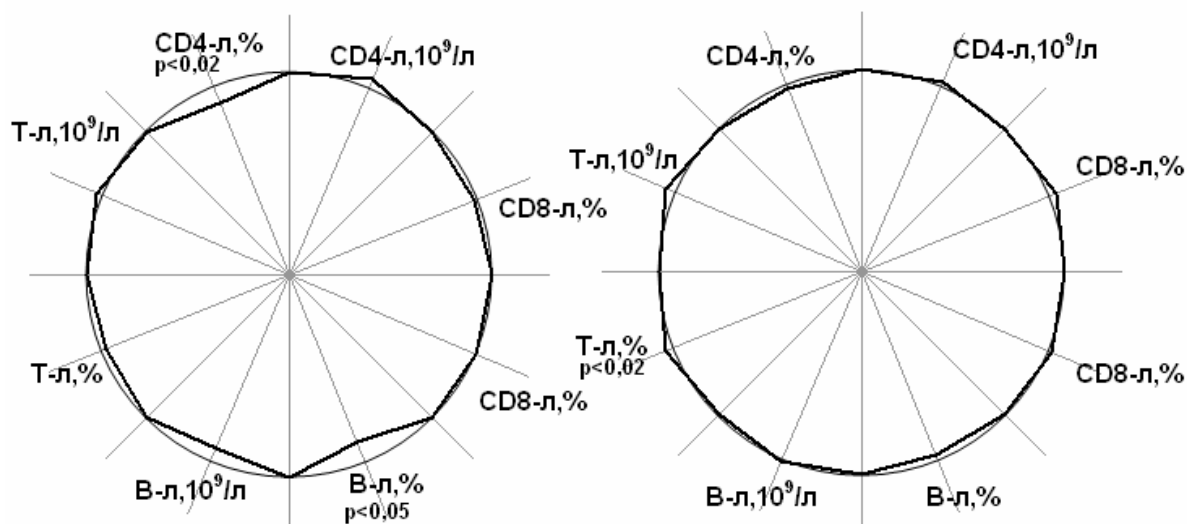
Изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рисунки 2 и 3), в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии проявлялись в уменьшении относительного количества Т-л при увеличении абсолютного количества этих клеток, уменьшении относительного количества CD4-л в крови, уменьшении относительного и абсолютного количества В-л в крови, снижении уровня IgG и повышении уровня IgM, повышении концентрации ЦИК в сыворотке крови. В то же время у второй группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексное лечение в сочетании с имунофаном (рисунки 2 и 3), в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии констатировалось только небольшое уменьшение относительного количества Т-л в крови и снижение уровня IgG в сыворотке крови при отсутствии достоверных сдвигов других показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

В стадии полной клинико-лабораторной ремиссии у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рисунки 2 и 3), обнаруживалось достоверное уменьшение относительного количества CD4-л и В-л в крови, снижение уровня IgG и повышение концентрации ЦИК в сыворотке крови. У второй группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексное лечение в сочетании с иммуномодулирующей терапией имунофаном (рисунки 2 и 3), в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии отмечалось увеличение относительного количества Т-л в крови и повышение уровня IgG в сыворотке крови; другие показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов второй группы существенно не отличались от таковых у практически здоровых детей.

стадия частичной клинико-лабораторной ремиссии



стадия полной клинико-лабораторной ремиссии



получавшие
общепринятую терапию

получавшие лечение
с иммунофаном

Рисунок 2. Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови у первой и второй групп больных ХП

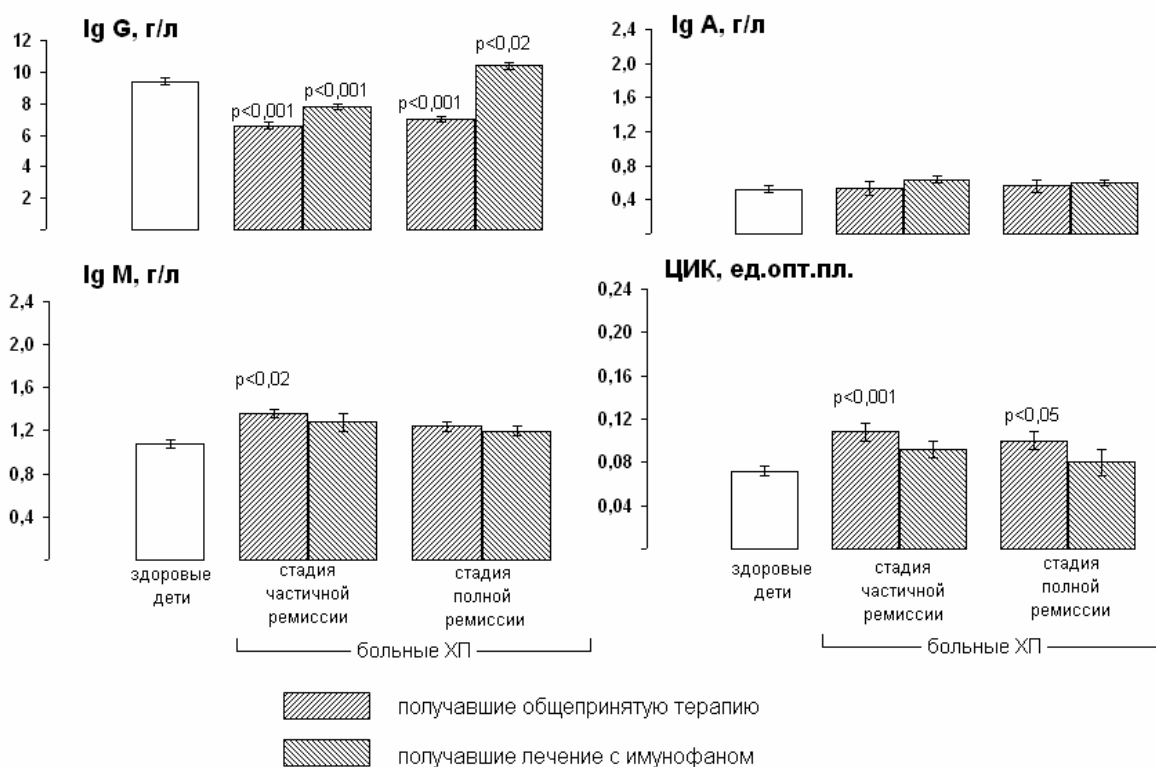


Рисунок 3. Уровни IgG, IgA, IgM и концентрация ЦИК в сыворотке крови у первой и второй групп больных ХП

Сдвиги показателей неспецифической антибактериальной и противовирусной резистентности у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рисунки 4 и 5), в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии нашли отражение в выраженном снижении значений ФАН, ФИ и НСТ-теста, уровня ИФН- α в сыворотке крови; наряду в этом у пациентов первой группы в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии констатировалось резко выраженное повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) в сыворотке крови. У второй группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексное лечение в сочетании с иммуномодулирующей терапией иммунофаном (рисунки 4 и 5), в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии показатели ФАН, ФИ и НСТ-теста и уровень ИФН- α в сыворотке крови существенно не отличались от этих параметров у практически здоровых детей, а уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови были значительно ниже, чем у пациентов первой группы, получавших комплексную общепринятую терапию.

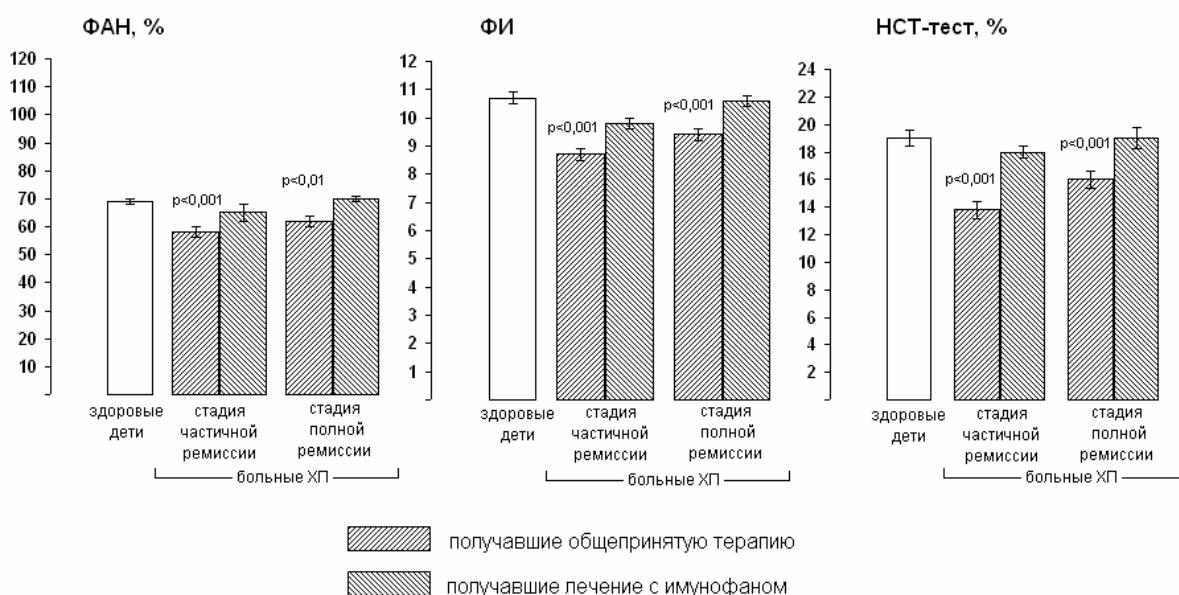


Рисунок 4. Показатели ФАН, ФИ и НСТ-теста у первой и второй групп больных ХП

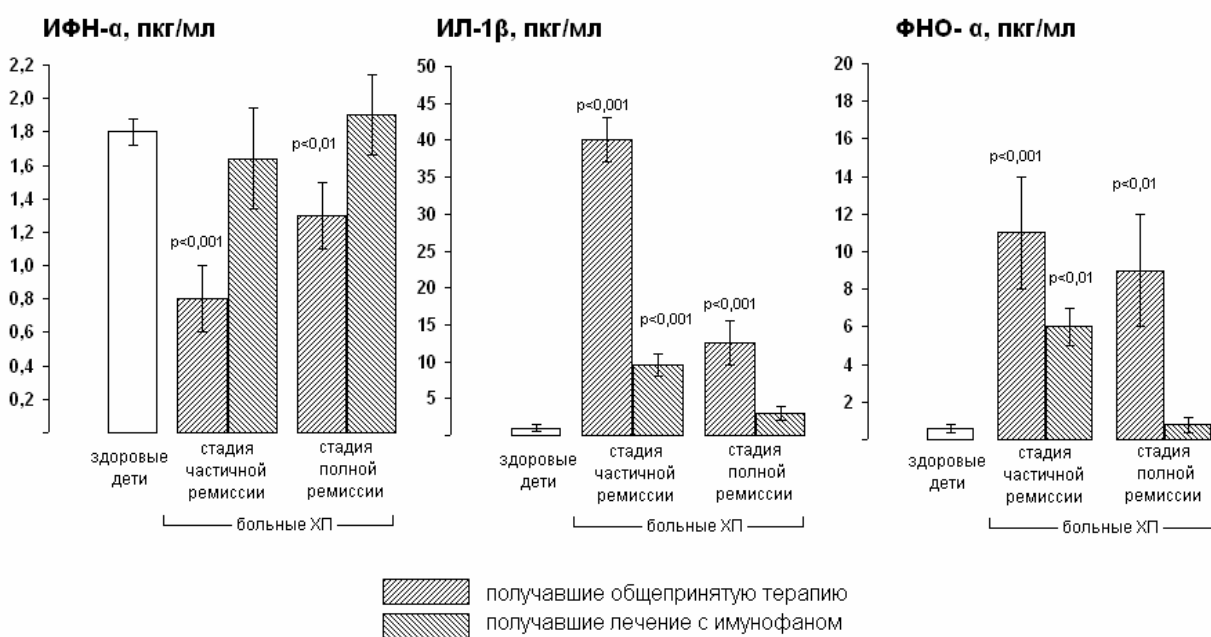


Рисунок 5. Уровни ИФН-α, ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови у первой и второй групп больных ХП

В стадии полной клинико-лабораторной ремиссии у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рисунки 4 и 5), сохранялось достоверное понижение показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста, снижение уровня ИФН-α на фоне значительно-

го повышения уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови. У второй группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексное лечение в сочетании с иммуномодулирующей терапией имунофаном (рисунки 4 и 5), в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии показатели фагоцитоза и уровни цитокинов в сыворотке крови существенно не отличались от указанных показателей иммунологической реактивности у практически здоровых детей.

Результаты катamnестического наблюдения показали, что у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рисунок 6), продолжительность полной клинико-лабораторной ремиссии составляла 3-4 месяца (в среднем $3,4 \pm 0,1$ месяца). У второй группы больных хроническим пиелонефритом, которым наряду с комплексным общепринятым лечением были проведены два курса инъекций имунофана (рисунок 6), продолжительность полной клинико-лабораторной ремиссии составляла 6-9 месяцев (в среднем $7,6 \pm 0,4$ месяца).

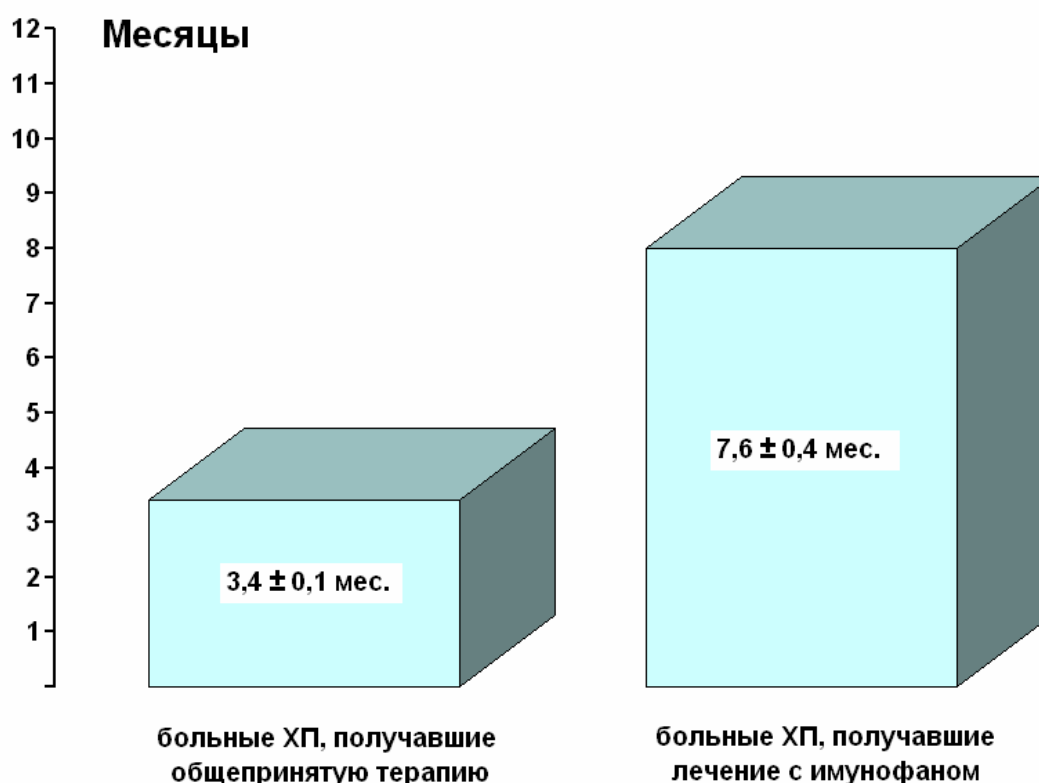


Рисунок 6. Продолжительность полной клинико-лабораторной ремиссии у первой и второй групп больных ХП

Выводы

1. У группы детей с хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию, в стадии частичной клинико-лаборатор-

ной ремиссии выявляются сдвиги показателей системного иммунитета, близкие по своим выраженности и характеру тем, которые регистрировались в активной стадии заболевания. Значительные изменения параметров иммунологической реактивности сохраняются у них и в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии.

2. У группы больных хроническим пиелонефритом, в комплексное лечение которых была включена иммуномодулирующая терапия имунофаном, в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии констатируется выраженная тенденция к нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности и уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии – нормализация параметров иммунологической реактивности.

3. Включение иммуномодулятора имунофана в комплексное лечение детей с рецидивирующим течением хронического пиелонефрита обеспечивает увеличение продолжительности полной клинико-лабораторной ремиссии более чем в два раза по сравнению с её продолжительностью у пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию.

Список литературы

1. Жмуров В.А., Корочкина Ю.В., Ортенберг Э.А., Добровольская М.Д., Жмуров Д.В., Афлетунова В.Н. Иммуномодулирующая терапия и рациональная антибиотикотерапия при инфекции мочевыводящих путей. Аллергология и иммунология, 2008, т. 9, № 3. 312 с.
2. Звягинцева Е.В., Рязанцева Е.В., Кочеткова Т.Е., Рязанцева И.В. Иммуномодулирующая терапия при хроническом калькулёзном пиелонефрите. Сборник научных трудов «Актуальные проблемы управления здоровьем населения». Нижний Новгород, 2009. С.130-133.
3. Иллек Я.Ю., Разин М.П., Зайцева Г.А., Галанина А.В. Хронический пиелонефрит в детском возрасте. Киров, 2009. 144 с.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей (пособие для врачей). Москва, 2007. 43 с.
5. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г., Тутельян А.В., Доминина В.В. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. Москва, 1998. 198 с.
6. Папаян А.В., Эрман М.В., Аничкова И.В., Столова Э.Н., Соловьёв А.А., Стяжкина И.С., Мунхалова Я.А. Инфекция органов мочевой системы у детей (этиопатогенез, диагностика и лечение): пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2001. 55 с.

Сведения об авторах

1. Иллек Ян Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Кировской ГМА, e-mail: yanillek@yandex.ru.
2. Галанина Алёна Васильевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Кировской ГМА, e-mail: alenagalanina@narod.ru.
3. Попыванова Юлия Викторовна – аспирант кафедры педиатрии Кировской ГМА, e-mail: snake@mail.ru.
4. Сизова Оксана Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Кировской ГМА, e-mail: sydsyd@rambler.ru.